

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

EMANUELA DA ROCHA CARVALHO

ANÁLISE CLÍNICA, LABORATORIAL E EPIDEMIOLÓGICA DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM ESQUEMA TERAPÊUTICO ESPECIAL PARA
TUBERCULOSE

CURITIBA

2019

EMANUELA DA ROCHA CARVALHO

ANÁLISE CLÍNICA, LABORATORIAL E EPIDEMIOLÓGICA DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM ESQUEMA TERAPÊUTICO ESPECIAL PARA
TUBERCULOSE

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e Adolescente. Área de Concentração: Infectologia Pediátrica.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cristina de Oliveira Rodrigues

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Andrea Maciel de Oliveira Rossoni

CURITIBA

2019

C331 Carvalho, Emanuela da Rocha
Análise clínica, laboratorial e epidemiológica de crianças e
adolescentes com esquema terapêutico especial para tuberculose
[recurso eletrônico] / Emanuela da Rocha Carvalho – Curitiba, 2010.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde
da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Cristina de Oliveira Rodrigues

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Andrea Maciel de Oliveira Rossoni

1. Resistência a medicamentos. 2. Mycobacterium tuberculosis.
3. Criança. 4. Adolescente. I. Rodrigues, Cristina de Oliveira. II. Rossoni,
Andrea Maciel de Oliveira. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde
da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WF 200

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente*



Termo de Aprovação

Os Membros da Banca Examinadora designada pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde da Universidade Federal do Paraná, foram convocados para realizar arguição da Mestranda:

Emanuela da Rocha Carvalho

em relação a sua **Dissertação de Mestrado** intitulada:

**“ANÁLISE CLÍNICA, LABORATORIAL E EPIDEMIOLÓGICA
DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ESQUEMA
TERAPÊUTICO ESPECIAL PARA TUBERCULOSE”**

Realizado a avaliação do trabalho são de parecer favorável à ***Aprovação*** da acadêmica
Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente,
Concentração: ***Infectologia Pediátrica***, Área Específica: ***Medicina***.

Curitiba, 05 de julho de 2019.

Professora Doutora Andréa Maciel de Oliveira Rossoni
Professora Substituta do Departamento de Pediatria da UFPR; Co-Orientadora e Presidente da Banca.

Professora Doutora Marion Burger
Professora da PUC-PR; Primeira Examinadora.

Professor Doutor Carlos Antônio Riedi
Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da UFPR; Segundo Examinador.

Professora Doutora Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva
Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR.
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR

Dedicatória

Dedico esta dissertação à Deus, especialmente aos meus pais e meu irmão
que sempre me apoiaram incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por sempre me proteger, confortar, guiar em direção aos meus objetivos ao longo da vida fazendo com que eu conseguisse realizar mais este sonho.

Gostaria de agradecer de forma especial com todo o meu amor meus pais: Zulma Rosa da Rocha Carvalho e Jorge Carvalho, pelo amor incondicional, pela doação para com seus filhos. Pelas palavras sempre acolhedoras e incentivadoras. Por sempre me apoiarem em todos os meus projetos e estudos. Por mostrarem que a educação é a forma mais eficaz de construirmos um mundo melhor. Gratidão e amor eterno é o que sinto por vocês.

Agradeço também com todo carinho, meu irmão Lucas da Rocha Carvalho, meu melhor amigo e também grande incentivador para a realização deste projeto. Agradeço por todas as dicas preciosas e por todo o carinho com que se sempre se disponibilizou em me auxiliar.

Agradeço a Deus por ter colocado em meu caminho pessoas como minha orientadora Prof^a. Dr^a Cristina de Oliveira Rodrigues e coorientadora Prof^a. Dr^a Andrea Maciel de Oliveira Rossoni. Agradeço a elas com um carinho todo especial, meus exemplos a seguir. Através delas que sempre me apresentaram de forma muito especial a especialidade da Infectologia Pediátrica, fazendo, com que, a cada dia me apaixone mais pelo meu trabalho. Agradeço a elas por me ajudarem a perceber que a prática da docência me completava enquanto profissional, fazendo com que eu sempre procurasse me aprimorar cada vez mais. Agradeço pela idealização e contribuição para que este projeto se concretizasse.

Gostaria também de agradecer a Prof^a. Dr^a Monica Lima Nunes Cat e a Prof^a. Dr^a Regina Paula Guimarães Cavalcante e Silva pelas aulas, ensinamentos ao longo do mestrado, pela disponibilidade e pelo carinho com que sempre me acolheram.

Também agradeço ao Prof. Tony Tannous Tahan que contribuiu para minha formação durante a residência de infectologia pediátrica no Hospital Clínicas da UFPR e pelo incentivo para realizar este projeto.

Agradecimento especial ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde do Brasil pelo fornecimento dos bancos com dados do SINAN e SITETB.

Agradeço a todos os funcionários o CHC-UFPR, colegas do mestrado, equipe multidisciplinar que sempre contribuem e enriquecem nossa formação pessoal e profissional.

*“Mas fiquem firmes, não desanimem, porque suas obras serão
recompensadas”.*

(2 CRÔNICAS 15:2)

RESUMO

A Tuberculose (TB) em crianças e adolescentes apresenta particularidades que torna o manejo clínico um desafio, principalmente quando requer esquemas terapêuticos especiais. O Brasil dispõe do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) *online*, que se destina à notificação e acompanhamento dos casos. Os objetivos do estudo foram: analisar características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e desfechos de crianças e adolescentes notificados no SITETB nos anos de 2011 a 2016. Constituiu-se em um estudo observacional, analítico, transversal com coleta retrospectiva de dados. Foram incluídos pacientes com idade inferior a 19 anos que usaram esquema terapêutico especial para TB. Os dados foram obtidos dos bancos SITETB e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN); a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do CHC – UFPR. Foram avaliadas 268 notificações, correspondendo a 0,76 % dos casos novos de TB no SINAN, no mesmo período para a mesma faixa etária. Em relação aos dados demográficos: 51,87 % eram do sexo feminino, com média de idade de 16,1 anos; 82,09 % estavam na faixa etária de 15 a 18 anos; 53,36 % dos casos eram da cor preta ou parda, todos eram brasileiros e a região sudeste notificou 43,28 % dos casos. Os motivos de inserção no banco SITETB foram: resistência a fármacos de primeira linha (181 casos), eventos adversos ao esquema básico (62 casos) e presença de comorbidades ou condições de risco associadas que impossibilitavam o uso de esquema básico (25 casos). A positividade de baciloscopias para BAAR e cultura foram 74,45 % e 91,44 %, respectivamente. A forma clínica pulmonar isolada foi observada em 79,10 % pacientes, a extrapulmonar em 13,43 % e a mista em 7,47 %. Comorbidade ou condição de risco estiveram presentes em 35,82 %, sendo que 5,67 % pacientes viviam com HIV/AIDS. Aproximadamente 57,00 % dos casos já haviam realizado ao menos um tratamento prévio. Os esquemas foram compostos por uma mediana de 4 drogas (variando de 2 a 6 drogas) e mediana de duração de 365 dias; 76,12 % com medicação injetável. Oitenta e seis (32,08 %) casos apresentaram efeitos colaterais ao esquema terapêutico especial. O tratamento diretamente observado foi realizado em 58,21 %. Em 71,64 % o desfecho foi favorável e a taxa de letalidade foi de 3,36 %. Observou-se uma associação positiva de desfechos favoráveis com pacientes de cor/raça branca em relação aos de cor/raça preta/parda (80,00 % *versus* 65,03 %, respectivamente) e naqueles sem comorbidades em relação aos que possuíam enfermidade prévia (77,33 % *versus* 61,46 %). Concluiu-se que parcela reduzida da população menor de 19 anos com TB necessitou de esquema especial. A maioria era adolescente, com predomínio da forma pulmonar e o diagnóstico confirmado laboratorialmente foi superior aos descritos nos estudos pesquisados. Os esquemas especiais foram compostos na sua maioria por 4 drogas, uma delas injetável e com duração mediana de 12 meses. Eventos adversos após a utilização de esquemas especiais ocorreram em um terço dos pacientes e desfechos favoráveis foram observados em mais de 70% dos casos.

Palavras chaves: resistência a medicamentos, *Mycobacterium tuberculosis*, criança, adolescente.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) in children and adolescents presents particularities that make clinical management a challenge, especially when it requires special therapeutic schemes. Brazil has the Tuberculosis Special Treatment Information System (SITETB) online, for the notification and follow-up of these cases. The objectives of the study were: to analyze epidemiological, clinical, laboratory and outcomes characteristics of children and adolescents reported on SITETB in the years 2011 to 2016. It was an observational, analytical, cross-sectional study with retrospective data collection. Patients younger than 19 years who used a special TB regimen were included. Data were obtained from banks SITETB and Information System of Notifiable Diseases (SINAN); the research was approved by the Ethics and Research Committee of CHC - UFPR. A total of 268 reports were evaluated, corresponding to 0.76 % of new cases of TB in SINAN, in the same period for the same age group. Regarding the demographic data: 51.87 % were female, with a mean age of 16.1 years; 82.09 % were in the age range of 15 to 18 years; 53.36 % of the cases were black or brown, all were Brazilian, and the Southeast reported 43.28 % of the cases. The reasons for insertion into the SITETB database were: resistance to first-line drugs (181 cases), adverse events to the basic regimen (62 cases) and presence of comorbidities or associated risk conditions that made impossible to use the basic regimen (25 cases). The bacilloscopy positivity for AFB and culture were 74.45 % and 91.44 %, respectively. The pulmonary clinical form was observed in 79.10 % patients, extrapulmonary in 13.43 % and both in 7.47 %. Comorbidity or risk condition were present in 35.82 %, and 15.67 % patients were HIV / AIDS. Approximately 57.00 % of the cases had already had at least one previous treatment. The regimens were composed of a median of 4 drugs (ranging from 2 to 6 drugs) and a median duration of 365 days; 76.12 % used injectable medication. Eighty-six (32.08 %) cases presented side effects due the special therapeutic regimen. Directly observed treatment was performed in 58.21 %. In 71.64 % of the outcome was favorable and the case fatality rate was 3.36 %. There was a positive association of favorable outcomes for patients with white color / race in relation to blacks and brown (80.00% versus 65.03%, respectively) and in those without comorbidities in relation to those who had previous disease (77.33 % versus 61.46 %). It was concluded that the prevalence of the population under 19 years old with TB that needed special scheme was very reduced. The majority were adolescents, with predominance of the pulmonary form and the laboratory confirmed diagnosis superior to those described in the studies. The special scheme was composed in the majority with 4 drugs, using injecting drug with a median duration of 12 months. Adverse events following the use of special regimens occurred in one third of the patients and favorable outcomes were observed in more than 70% of cases.

Key words: drug resistance, *Mycobacterium tuberculosis*, child, adolescent.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - MOTIVO DE INGRESSO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016 ...	32
FIGURA 2 - CASOS INCLUÍDOS NO ESTUDO, BANCO SITETB, BRASIL, 2011- 2016	33
FIGURA 3 -DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO TIPO DE RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA VERIFICADA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	45

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS NOTIFICADOS POR TUBERCULOSE EM PACIENTES MENORES DE 19 ANOS, POR ANO, NOS BANCOS SINAN E SITETB DE 2011-2016.....	34
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS 268 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	35
TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DE NOTIFICAÇÃO POR ESTADOS DOS 268 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	36
TABELA 4 – RESULTADOS DOS EXAMES PARA DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DA TUBERCULOSE REALIZADOS PELOS PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	37
TABELA 5 – NÚMERO DE TRATAMENTOS PRÉVIOS REALIZADOS PELOS 268 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	38
TABELA 6 – RELAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS MAIS OBSERVADOS NOS 268 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS QUE UTILIZARAM ESQUEMAS ESPECIAIS NOTIFICADOS NO SITETB, BRASIL, 2011-2016	39
TABELA 7 – VARIÁVEIS ASSOCIADAS AOS DESFECHOS NOS 268 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS, NOTIFICADOS NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	41
TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS 181 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS POR PRESENÇA DE RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	43
TABELA 9 – DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS POR ANO NOTIFICADOS POR RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	44

TABELA 10 – PERFIL DE RESISTÊNCIA DOS PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	45
TABELA 11 – RESULTADOS DOS EXAMES PARA DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DA TUBERCULOSE REALIZADOS PELOS PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	46
TABELA 12 – NÚMERO DE TRATAMENTOS PRÉVIOS REALIZADOS PELOS 181 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	47
TABELA 13 – VARIÁVEIS ASSOCIADAS AOS DESFECHOS NOS 181 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS, NOTIFICADOS POR RESISTÊNCIA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	49
TABELA 14 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS 62 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS POR PRESENÇA DE EVENTO ADVERSO AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	50
TABELA 15 – DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS POR ANO NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE EVENTO ADVERSO AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	50
TABELA 16 – RESULTADOS DOS EXAMES PARA DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DA TUBERCULOSE REALIZADOS PELOS PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE EVENTOS ADVERSOS AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	51
TABELA 17 – NÚMERO DE TRATAMENTOS PRÉVIOS REALIZADOS PELOS 62 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE EVENTOS ADVERSOS AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016	52

TABELA 18 – EFEITOS COLATERAIS APRESENTADOS APÓS USO DO ESQUEMA ESPECIAL NOS 62 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS QUE FORAM NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE EVENTOS ADVERSOS AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	53
TABELA 19 – VARIÁVEIS ASSOCIADAS AOS DESFECHOS NOS 62 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS, NOTIFICADOS POR EVENTO ADVERSO AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016 .	54
TABELA 20 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS 25 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA IMPOSSIBILITANDO O USO DO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	55
TABELA 21 – MOTIVO DA CONTRAINDICAÇÃO AO ESQUEMA BÁSICO NOS 25 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	56
TABELA 22 – DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS POR ANO NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA QUE IMPOSSIBILITAVA O USO DO ESQUEMA BÁSICO NO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	56
TABELA 23 – RESULTADOS DOS EXAMES PARA DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DA TUBERCULOSE REALIZADOS PELOS PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA IMPOSSIBILITANDO O USO DO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	57
TABELA 24 – NÚMERO DE TRATAMENTOS PRÉVIOS REALIZADOS PELOS 25 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA IMPOSSIBILITANDO O USO DO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	57

TABELA 25 – VARIÁVEIS ASSOCIADAS AOS DESFECHOS NOS 25 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS, NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA IMPOSSIBILITANDO O USO DE ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016.....	59
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

BAAR	- Bacilo álcool-ácido resistente
CHC–UFPR	- Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IP	- Inibidores Protease
II	- Inibidores Integrase
ITRNN	- Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogo
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial da Saúde
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SITETB	- Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose
SUS	- Sistema Único de Saúde
TB	- Tuberculose
TB DR	- Tuberculose Drogarresistente
TB MDR	- Tuberculose Multirresistente
TB RR	- Tuberculose Resistente à Rifampicina
TBXDR	- Tuberculose Extensivamente Drogarresistente
TDO	- Tratamento Diretamente Observado
Xpert® MTB/RIF	- GeneXpert <i>Mycobacterium tuberculosis</i> / Rifampicina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVOS	18
1.1.1 Objetivo geral	18
1.1.2 Objetivos específicos.....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TB	19
2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA TB NA INFÂNCIA	20
2.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO LABORATORIAL DA TB.....	21
2.4 ESQUEMA DE TRATAMENTO INICIAL DA TB.....	22
2.5 ESQUEMAS DE TRATAMENTO ESPECIAIS DA TB	25
2.6 SISTEMAS: SINAN E SITETB	27
3 MATERIAL E MÉTODO.....	29
3.1 TIPO DE ESTUDO	29
3.2 LOCAL DO ESTUDO	29
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	29
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
3.5 TAMANHO DA AMOSTRA.....	29
3.6 PROCEDIMENTOS REALIZADOS	30
3.7 CRITÉRIOS AVALIADOS DE RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO E EVOLUÇÃO CLÍNICA	31
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
3.9 COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	32
4 RESULTADOS.....	33
4.1 ANÁLISE DO GRUPO DE CASOS NOTIFICADOS PELA RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO	42
4.2 ANÁLISE DOS CASOS DO GRUPO NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE EVENTO ADVERSO AO ESQUEMA BÁSICO.....	50
4.3 ANÁLISE DO GRUPO DE CASOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADO QUE IMPOSSIBILITAVA O USO DO ESQUEMA BÁSICO	55
5 DISCUSSÃO	60
6 CONCLUSÕES	75

REFERÊNCIAS.....	76
ANEXO 1 – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS.....	86

1 INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* em 1882 pelo pesquisador alemão Robert Koch, a Tuberculose (TB) continua a configurar um grave problema de saúde pública. Apesar de ser uma doença passível de prevenção e curável, milhares de pessoas adoecem e falecem todos os anos (1). Muitos pacientes não são diagnosticados ou a doença é identificada de forma tardia (2), contribuindo para maior transmissão do bacilo na comunidade, perpetuando o ciclo de manutenção da TB. Há consenso que, assim como na população adulta, uma significativa proporção de crianças e adolescentes também não é diagnosticada e consequentemente não recebem terapêutica adequada e em tempo oportuno. Este contribui para a ocorrência de casos com maior gravidade, sequelas e óbitos na faixa etária pediátrica (3).

Dificuldades para realizar o diagnóstico da TB são conhecidas e entre as principais podem-se citar a dificuldade de confirmação bacteriológica na infância, uma vez que crianças abaixo de 10 anos frequentemente são paucibacilares e a escassez de testes ideais para confirmação microbiológica (4). Somam-se a esses fatores estigmas, pacientes em situação de vulnerabilidade socioeconômica e presença de sinais e sintomas inespecíficos (5). A valorização da história epidemiológica positiva de contato com adultos bacilíferos contribui para a realização do diagnóstico na criança. Porém, muitas vezes o adulto pode ainda não ter sido diagnosticado, sendo fundamental a realização de um inquérito pelo profissional de saúde na procura de sintomático respiratório em todas as oportunidades.

Para o tratamento de primeira linha da TB na infância preconizam-se regimes de seis meses com múltiplas drogas, que devem ser iniciados o mais precocemente possível. No Brasil para o tratamento inicial da TB utilizam-se os seguintes fármacos: isoniazida, rifampicina e pirazinamida, acrescentando-se o etambutol nos pacientes com idade igual ou superior a 10 anos (6). Entretanto, a presença de resistência às drogas de primeira linha detectadas em testes de sensibilidade ou a ocorrência de eventos adversos tais como hepatopatia ou nefropatia, determinarão o uso de esquemas com fármacos diferentes; estes regimes terapêuticos são denominados esquemas especiais (7).

A forma resistente da TB está associada a elevadas taxas de morbimortalidade em crianças e adolescentes. O uso de drogas antituberculose de segunda linha na infância é dificultado pela ausência de formulações pediátricas, uso de fármacos injetáveis e eventos adversos (8). Os consensos pediátricos são embasados em dados extrapolados de estudos na população adulta, visto a carência de pesquisas abordando tratamento e desfechos após uso de medicações especiais nesta população específica. Esses fatores contribuem para a complexidade do manejo de crianças e adolescentes com TB drogarresistente.

O Brasil dispõe de um Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) *online*, que se destina à notificação e ao acompanhamento dos casos de TB com indicação de tratamentos especiais, devido à presença de reações adversas, comorbidades que impossibilitem o uso do esquema básico, ou diagnóstico de TB resistente. O sistema também permite a notificação e acompanhamento de casos de micobacteriose não tuberculosa (MNT) (9). O acesso a esse sistema é restrito à equipe de saúde cadastrada, que assiste aos pacientes.

Esta pesquisa tem por objetivo analisar e descrever as características clínicas laboratoriais, epidemiológicas, esquemas terapêuticos e desfechos dos casos de crianças e adolescentes com TB que utilizaram terapêutica especial, notificados no SITETB do Ministério da Saúde (MS) do Brasil. A compreensão dos dados de esquemas especiais na população pediátrica pode colaborar para a estruturação dos programas de controle da TB e minimizar os efeitos da doença, que apesar de dispor de diagnóstico e tratamento disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no país, ainda configura causa importante de óbitos na população pediátrica.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Analisar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de crianças e adolescentes do Brasil em uso de esquemas terapêuticos especiais para TB notificadas no SITETB (Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose) nos anos de 2011 a 2016.

1.1.2 Objetivos específicos

Descrever a prevalência e as principais indicações dos esquemas especiais para TB; analisar o tipo de resistência aos medicamentos na população estudada; analisar as principais drogas utilizadas, o tempo de tratamento e os principais eventos adversos relacionados e analisar os desfechos encontrados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TB

Apesar de passível de prevenção e curável, milhares de pessoas adoecem e falecem todos os anos em decorrência da TB em todo o mundo (1). A identificação tardia da doença, muitas vezes, não possibilita o diagnóstico e tratamento adequados para crianças e adolescente, contribuindo para a ocorrência de casos com maior morbimortalidade nesta faixa etária (3).

Em 2017, a TB ocasionou a morte de aproximadamente 1,3 milhão de pessoas soronegativas para o HIV e 300.000 óbitos adicionais entre as pessoas soropositivas (1). A prevalência da doença oscila globalmente em relação a região considerada; em 2017 havia menos de 10 casos novos por 100.000 habitantes na maioria dos países desenvolvidos. Entretanto, nos 30 países com mais alta carga de TB o número de casos novos oscilou de 150 a 400 e alguns países como Moçambique, Filipinas e África do Sul apresentaram estatísticas acima de 500 casos novos por 100.000 habitantes (1).

Em relação às Américas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou em 2017 aproximadamente 282.000 casos novos; a reativação correspondeu a 3,0 % da carga mundial da TB, com taxa de incidência de 28 pacientes por 100.000 habitantes. Considerando-se as regiões específicas das Américas, as taxas de incidência foram: Caribe com 61,2; América do Sul com 46,2; América Central e México com 25,9 e América do Norte com 3,3 por 100.000 habitantes. No mesmo ano, 87,0 % dos casos de TB concentrava-se em 10 países das Américas, sendo que mais da metade aconteceram no Brasil, Peru e México (10).

Em 2017 no Brasil, 86.858 casos de TB foram notificados. Em relação às apresentações clínicas, a forma pulmonar ocorreu em 87 % dos pacientes e em 72 % destes houve confirmação bacteriológica. No mesmo período 2.000 casos de TB drogarr resistente (TBDR) e TB resistente à rifampicina foram notificados entre os casos de TB pulmonar (1). Em 2016, um total de 75.223 novos casos de TB recebeu o tratamento com drogas de primeira linha, totalizando uma taxa de 72 % de sucesso terapêutico. Em 2015, entre os casos de TBDR e TB resistente à rifampicina o sucesso terapêutico com drogas de segunda linha aproximou-se de 60

% em uma coorte de 954 casos, e entre os casos de TB extensivamente resistente (TBXDR) a taxa de sucesso foi de 11 % do total de 27 pacientes (1).

A TBDR, relatada em vários países, tornou-se importante desafio nas estratégias de controle global da TB. Mutações em cepa selvagem do *Mycobacterium tuberculosis* ocorrem aleatoriamente e sob pressão de seleção do uso inadequado de medicamentos antituberculose, e posteriormente, por transmissão de microrganismos resistentes, tais mutações se tornam presentes e contribuem para agravar a epidemia de TB (11).

Em 2016, havia 600.000 novos casos mundiais com resistência à rifampicina; 490.000 casos eram TBDR e segundo a OMS, a TBXDR também está aumentando globalmente (12).

A TB na infância é estimada em 10 % a 15 % do total de casos segundo estimativas da OMS (1). Crianças representam significativa proporção das pessoas com TB e estima-se que a cada ano 30.000 adoeçam por TBDR (13).

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA TB NA INFÂNCIA

Na faixa etária pediátrica, a natureza inespecífica dos sinais e sintomas dificultam a realização do diagnóstico preciso e tratamento oportuno. Quando ocorre acometimento de vias aéreas, os sintomas mais descritos são tosse, febre, sibilância persistente, não recorrente e que não respondem ao tratamento de possíveis causas alternativas (14). A forma pulmonar da doença é a mais frequente na infância (15). A apresentação extrapulmonar corresponde a 20 % dos casos e a sintomatologia vai depender do órgão acometido tais como rins, ossos, meninges e a forma extrapulmonar mais comum é a TB ganglionar (16). Uma das apresentações mais graves é a TB miliar, resultante da disseminação hematogênica do bacilo aumentando o risco de TB meningoencefálica (15).

A infecção pelo HIV aumenta a susceptibilidade a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e a apresentação clínica da TB dependerá do grau de imunossupressão (6). A OMS estima que a prevalência de HIV entre crianças com TB, em países de prevalência moderada a alta, oscila de 10 % a 60 %. Os sintomas nas crianças são inespecíficos, devido ao caráter de doença paucibacilar, devendo-se manter a alta suspeição clínica nesta população para realizar o diagnóstico de TB. Os princípios do tratamento em geral são os mesmos para crianças infectadas e

não infectadas pelo HIV, porém o manejo de pacientes coinfectados TB/HIV é mais complexo decorrente da possibilidade de interações medicamentosas. Destaca-se a possibilidade de interação entre rifampicina e os inibidores da transcriptase reversa não análogos (ITRNN) e/ ou inibidores de protease (IP) (17).

2.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO LABORATORIAL DA TB

Na infância, as características fisiopatológicas como apresentação paucibacilar, sinais e sintomas muitas vezes comuns a outras doenças dificultam o diagnóstico da TB. A vulnerabilidade socioeconômica também reforça estigmas que podem contribuir para a dificuldade de acessibilidade a serviços de saúde prejudicando o diagnóstico e tratamento precoce.

Desde 2014, a OMS enfatizou a importância de considerar aspectos epidemiológicos, exames radiológicos e sempre que possível buscar a confirmação bacteriológica para o diagnóstico de TB na infância (18). O diagnóstico bacteriológico do bacilo continua a ser um desafio, devido a dificuldade de obter-se amostras respiratórias principalmente em crianças menores de 5 anos, que se apresentam paucibacilares na maioria dos casos.

O amplo espectro de manifestações clínicas, frequentemente, sobrepõe-se a condições comuns na faixa pediátrica como pneumonias, doenças pulmonares, HIV e desnutrição o que corrobora com a dificuldade diagnóstica (19,20).

Na prática clínica, a confirmação bacteriológica deve ser sempre pesquisada, pois permite o isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* com a realização do perfil de susceptibilidade aos fármacos antituberculose. A confirmação microbiológica pela cultura é possível em 15 % a 50 % dos casos pediátricos. Atualmente, o diagnóstico por método molecular, como o GeneXpert *Mycobacterium tuberculosis*/Rifampicina (Xpert® MTB/RIF), é mais sensível e específico quando comparado à baciloscopia em crianças com TB. A sensibilidade do teste rápido molecular aproxima-se de 66 % em amostras respiratórias em comparação com cultura, que continua a configurar exame padrão-ouro para o diagnóstico (19-21).

Em 2002, o MS do Brasil propôs um sistema de pontuação visando realizar o diagnóstico da TB pulmonar em crianças e adolescentes sem confirmação bacteriológica. Consiste em um escore de probabilidade que considera a presença de sintomas respiratórios, resposta a tratamentos habituais, imagem radiológica,

história de contato recente com adultos com TB bacilífera, resultado da prova tuberculínica e estado nutricional (22). Este sistema foi estudado e validado em crianças não infectadas e infectadas pelo HIV (23,24).

A OMS não recomenda o “teste terapêutico”, utilizado no passado, quando não era possível a confirmação bacteriológica e instituíam-se o tratamento empiricamente e aguardava-se resposta terapêutica (18). Contudo, a ausência de métodos diagnósticos eficazes para o isolamento do bacilo, principalmente nas formas de TB paucibacilares, mais frequentes na faixa pediátrica, contribuem para a dificuldade da confirmação bacteriológica (25).

Deve-se valorizar a história epidemiológica positiva de contato com pacientes bacilíferos contribuindo para realização do diagnóstico na infância. As crianças, assim como os adultos, após a exposição ao bacilo da TB podem desenvolver a doença nos anos subsequentes (7).

2.4 ESQUEMA DE TRATAMENTO INICIAL DA TB

A terapêutica inicial da TB pediátrica, denominada de primeira linha, recomendada pela OMS, compara-se aos regimes dos adultos, com terapia por seis meses com uso de múltiplas drogas em tratamento diretamente observado (TDO) (26).

A instituição imediata de tratamento em crianças com idade inferior a 5 anos torna-se imprescindível, devido à possibilidade de disseminação rápida da doença. Verifica-se, também, a probabilidade de evoluir para formas graves, sequelas graves e óbitos, o que ocorre principalmente nas crianças abaixo de 5 anos (3).

O melhor esquema terapêutico deverá atender as seguintes recomendações: atividade bactericida precoce, capacidade de prevenir a emergência de bacilos resistentes e ter atividade esterilizante (6).

O tratamento de primeira linha para TB pulmonar e forma extrapulmonar (exceto a meníngea) na infância, preconizado pelo MS do Brasil em crianças abaixo de 10 anos consiste em uma fase inicial de 2 meses com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e uma fase de manutenção por 4 meses com rifampicina e isoniazida. Em paciente com idade igual ou maior de 10 anos, ao esquema terapêutico acrescenta-se o etambutol na fase inicial por um período de 2 meses (7).

A maioria dos pacientes completará o tratamento sem qualquer efeito colateral, porém, alguns apresentarão eventos que podem ser classificados em dois grandes grupos: reações menores em que não será necessária a suspensão dos medicamentos e as maiores que, frequentemente, determinarão a suspensão do tratamento. A ocorrência desses eventos adversos dependerá de fatores como idade, uso de substâncias químicas, estado nutricional, doenças prévias (hepatopatias, neoplasias) e coinfeção pelo HIV (7).

Em relação aos eventos adversos mais frequentes aos fármacos de primeira linha destacam-se os neurológicos e hepáticos relacionados ao uso da isoniazida, ambos raros na população pediátrica (27).

A hepatite induzida por isoniazida como causa de insuficiência hepática grave é rara em crianças que receberam doses habituais de 10mg/kg/dia (28). Os níveis séricos da medicação em crianças e adultos dependem da velocidade de acetilação (rápida, intermediária ou lenta) determinada pela N-acetiltransferase genótipo 2, que difere entre os grupos étnicos. As crianças são consideradas acetiladoras rápidas, portanto, apresentam menor probabilidade de apresentar tal evento adverso (27).

A isoniazida compete com a vitamina B6 (piridoxina) na sua ação como cofator na síntese de neurotransmissores. Sintomas neurológicos como neuropatia periférica, ataxias e parestesias, são menos observados na infância e dependerão da dose utilizada do fármaco. Entretanto, estes sintomas, quando presentes e persistentes, comprometem o uso da isoniazida sendo necessária a prescrição de fármacos de segunda linha (28).

A rifampicina possui propriedade bactericida e o maior poder esterilizante entre os fármacos antituberculose. As doses atualmente recomendadas de rifampicina são bem toleradas na faixa etária pediátrica e a presença de eventos adversos alérgicos ou hepáticos é rara. Os eventos adversos são amplamente descritos em adultos e mais comumente verificados com doses elevadas e intermitentes. Podem ocorrer reações como febre, erupção cutânea leve a moderada, e mais raramente as alterações hematológicas como anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia e a nefrite intersticial (6).

Os medicamentos com maior poder esterilizante são rifampicina e pirazinamida. Os eventos mais comuns descritos na literatura com o uso da pirazinamida são: intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, poliartralgia e artrite

gotosa, sendo essas últimas mais observadas em adultos e relacionadas à dosagem e duração do tratamento. São escassas as informações sobre a tolerância e os efeitos colaterais da pirazinamida isolada em crianças. O estudo de Tortajada e colaboradores em 2005 demonstrou ausência de eventos adversos relacionados ao uso da pirazinamida como parte do tratamento em esquemas profiláticos utilizados em crianças (29).

O etambutol apresenta poder bacteriostático e atua em conjunto nos esquemas terapêuticos. Apresenta concentração reduzida no sistema nervoso central (26). A utilização em associação com drogas mais potentes tem por finalidade impedir a emergência de bacilos resistentes. Atualmente no Brasil, é utilizado nos esquemas de tratamento básico das crianças e adolescentes com idade igual ou maior de 10 anos e não faz parte do esquema inicial para as crianças menores de 10 anos (7). O efeito tóxico mais grave da utilização do etambutol consiste na neurite retrobulbar que é reversível quando detectada precocemente, sendo a ocorrência deste evento mais relacionada com dose e duração da terapia (26).

A presença de doença subjacente, como por exemplo, pessoas vivendo com HIV/AIDS, pode dificultar o uso de esquemas de primeira linha a depender da terapia antirretroviral utilizada. A rifampicina é um indutor potente de várias enzimas metabolizadoras de drogas, bem como a P-glicoproteína transportadora de efluxo das drogas, o que altera o nível sérico de vários medicamentos, interferindo na eficácia terapêutica das outras drogas. As interações medicamentosas resultam da capacidade da rifampicina de induzir o metabolismo do citocromo P450 CYP3A e glucoronidação, acelerando assim a excreção do fármaco e aumentando o efluxo do mesmo, fator contribuinte para reduzir a absorção gastrointestinal de fármacos como os inibidores de proteases (30,31). Portanto, nos pacientes com coinfeção TB/HIV está contraindicado o uso de rifampicina e recomenda-se o uso da rifabutina caracterizando um esquema terapêutico especial de TB (7).

Algumas drogas antituberculose apresentam potenciais de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade que podem ser exacerbadas com interações medicamentosas. Assim, quando ocorrer a presença de reação adversa grave e o esquema de primeira linha não possa ser reintroduzido após avaliação da evolução do quadro clínico e laboratorial, alguns pacientes podem requerer esquemas individualizados caracterizando uma indicação do uso de esquemas especiais (7).

O Brasil dispõe de um Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) *online*, que propõe a notificação e o acompanhamento dos casos de TB com indicação de tratamentos especiais, pela presença de reações adversas, comorbidades e/ou condição de risco associada que impossibilitem o uso do esquema de primeira linha, ou diagnóstico de TB resistente. O sistema também possibilita a notificação e acompanhamento de casos de micobacteriose não tuberculosa (MNT) (9).

2.5 ESQUEMAS DE TRATAMENTO ESPECIAIS DA TB

Esquemas com fármacos de segunda linha são considerados esquemas especiais. São indicados para tratamento da TBDR e também quando ocorrem eventos adversos graves às drogas de primeira linha, tais como isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, ou pela existência de doenças prévias que impossibilitem a utilização de esquema habitual (32).

Visto a escassez de estudos referentes à segurança, tolerabilidade do tratamento e desfechos após uso de medicações especiais na população de crianças e adolescentes, os consensos pediátricos para utilização de drogas de segunda linha são embasados em dados extrapolados de estudos na população adulta (32). Estes fatores contribuem para a complexidade do manejo de crianças e adolescentes com necessidade de tratamento com esquemas especiais.

A TB resistente, assim como a TB suscetível aos fármacos de primeira linha é curável. Porém, o tratamento requer regimes mais prolongados, com maior potencial de eventos adversos (33). A abordagem da TB resistente a fármacos na pediatria é semelhante à de adultos. Entretanto, o uso de agentes antituberculose de segunda linha para crianças é complicado pela ausência de formulações pediátricas para a maioria dos fármacos, podendo ocasionar uma sub ou superdosagem (8,34). Apesar disso, o tratamento da TBDR na população pediátrica apresenta taxas com 80 % de sucesso terapêutico superando a de adultos, que é de aproximadamente 60 % (35,36).

Conforme a sensibilidade do bacilo às drogas utilizadas, a TB é classificada quanto ao tipo de resistência: a monorresistência consiste em resistência a um fármaco, polirresistência quando há resistência a dois ou mais fármacos, excluindo a associação rifampicina e isoniazida. Multirresistência (TBMDR) é o termo utilizado

quando houver resistência no mínimo à rifampicina e isoniazida. A resistência extensiva (TBXDR) consiste na resistência à rifampicina e isoniazida acrescida a resistência a qualquer fluoroquinolona e aos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina). A resistência à rifampicina (TB RR) é definida quando esta resistência é identificada exclusivamente por método molecular, exame denominado Xpert® MTB/RIF (7).

Em geral, crianças e adolescentes são manejados de acordo com as mesmas diretrizes que orientam a terapia dos adultos. Para esta faixa etária, caso a criança não disponha do próprio teste de sensibilidade, o tratamento deve basear-se no teste de sensibilidade às drogas do caso índice (13).

Segundo a OMS, em 2018 deve-se priorizar regimes sem drogas injetáveis, principalmente nas crianças com idade inferior a 5 anos e com doença leve, devido ao risco de ototoxicidade, com impacto na aquisição da linguagem e aprendizado escolar. O uso de esquemas que contenham amicacina e estreptomicina devem ser acompanhados com audiometria seriada (1).

Os esquemas devem consistir em 4 drogas aos quais o paciente seja suscetível durante o período do tratamento, e com a possibilidade de adição de um quinto medicamento nos primeiros meses, reservados para os casos com doença grave ou multibacilar, visto o aumento do risco de toxicidade (13).

No Brasil os medicamentos recomendados constituem os seguintes grupos:

A: Fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino);

B: Injetáveis de segunda linha (amicacina, capreomicina);

C: Outros grupos de segunda linha (etionamida, terizidona, linezolida, clofazimina);

D: Fármacos adicionais: D1: pirazinamida, etambutol e isoniazida em doses altas; D2: bedaquilina e delamanid (ainda não disponível no Brasil); D3: ácido paraaminosalicílico, imipenem-cilastatina, meropenem, amoxicilina + clavulanato (7).

Os esquemas terapêuticos para TBDR nas crianças segundo a OMS deve-se priorizar fármacos dos grupos A e B e a duração da terapia dependerá do órgão e gravidade da apresentação clínica. Crianças com doença não grave podem ser tratadas por 9 a 12 meses, enquanto que as graves exigirão períodos terapêuticos de 12 a 18 meses (13). E as recomendações da OMS para TBDR de crianças e adolescentes em 2018, definem como doença grave as que apresentam doença

cavitária bilateral, doença extrapulmonar não ganglionar, desnutrição avançada, imunossupressão grave (1).

2.6 SISTEMAS: SINAN E SITETB

A TB é uma doença de notificação compulsória em todo o país. Os dados referentes ao paciente, a procedência, a situação clínica e a classificação do caso devem ser inseridas em ficha de notificação/investigação. Esta ficha preenchida pela unidade notificante pública ou privada deverá ser encaminhada para informatização para que seja incluída no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

O SINAN tem por objetivo disseminar dados provenientes do Sistema de Vigilância Epidemiológica dos municípios, estados e Brasil por meio de uma rede integrada e informatizada (7).

Casos de TB em que não possam utilizar o esquema básico por resistência aos fármacos de primeira linha, presença de eventos adversos, comorbidades ou condições de risco associada, terão indicação da composição de um esquema especial. Esses casos devem ser acompanhados em unidades de referência para o tratamento da TB e notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB).

O SITETB consiste em um sistema *online*, complementar ao SINAN, que permite notificar, acompanhar e encerrar os casos de TB que necessitaram de esquema terapêutico especial. Também possibilita o acompanhamento dos casos de micobacteriose não tuberculose (MNT) e o gerenciamento das medicações fornecidas (7). O acesso a este sistema é restrito à equipe de saúde cadastrada que assiste aos pacientes, direta ou indiretamente como: médicos, enfermeiros e farmacêuticos. Os perfis de acesso são diferentes, de acordo com a função exercida pelo profissional na assistência ao caso notificado.

Após a notificação, deve-se aguardar a validação do caso, que consiste num processo de verificação das informações registradas por médicos validadores, especialistas de diversas unidades de referência de TB do país. A validação permite a confirmação da utilização de esquemas prescritos conforme as diretrizes do Programa Nacional de Controle da TB, como também auxiliar na formulação de esquemas individuais. Assim que o procedimento de validação é realizado, o caso recebe um número de registro gerado pelo próprio sistema, que constituirá sua notificação no SITETB. Após realizadas todas as etapas preconizadas, é que o esquema terapêutico especial prescrito será autorizado e encaminhado para o

serviço de referência de atendimento do caso. Os primeiros casos notificados no SITETB foram no ano de 2011 (7).

A compreensão dos dados do sistema SITETB na população pediátrica pode colaborar para a estruturação dos programas de controle da TB. Consequentemente minimizando os efeitos da doença e reduzindo a morbimortalidade nesta faixa etária.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, analítico, transversal com coleta retrospectiva de dados.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Estudo realizado no Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC – UFPR), com análise dos dados secundários obtidos por meio dos bancos de dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB) e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde do Brasil (MS).

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Crianças e adolescentes notificados no SITETB, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2016, com idade inferior a 19 anos que apresentavam diagnóstico de TB em uso de esquema terapêutico especial.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que estavam notificados de forma equivocada no sistema SITETB, que não estavam usando esquema especial e casos notificados de TB por *Mycobacterium bovis* vacinal.

Para crianças ou adolescentes com mais de uma notificação no SITETB foram analisados apenas os dados da primeira entrada no sistema.

3.5 TAMANHO DA AMOSTRA

Não foi realizado cálculo amostral sendo incluídos no estudo todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e não preencheram os de exclusão foram incluídos no estudo.

3.6 PROCEDIMENTOS REALIZADOS

Após aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa do CHC - UFPR, foram solicitados ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose do MS do Brasil dados dos bancos SITETB e do SINAN. Os dados foram obtidos sem identificação nominal dos pacientes.

As informações selecionadas do banco de dados SITETB para análise foram:

- Dados de identificação: sexo, raça, idade, nacionalidade, procedência, escolaridade, profissão;
- Local provável de contágio;
- Motivo da notificação no banco SITETB;
- Apresentação clínica da TB;
- Se os contatos do paciente notificado no SITETB foram avaliados;
- Números de tratamentos antituberculose realizados previamente;
- No caso de TB drogarresistente, qual o tipo de resistência e se houve amplificação do perfil de resistência durante acompanhamento;
- Resultado de exames complementares:
- Baciloscopia;
- Cultura com teste de identificação e sensibilidade;
- Biologia molecular com identificação do *Mycobacterium tuberculosis*;
- Teste rápido molecular;
- Sorologia para HIV;
- Radiografia de tórax
- Presença de doença prévia ao diagnóstico de tuberculose;
- Drogas terapêuticas utilizadas;
- Presença de eventos adversos às medicações;
- Desfecho do caso: cura, mudança de diagnóstico, falência terapêutica, abandono e óbito.

Em relação ao banco SINAN, foram obtidos os dados de prevalência da Tuberculose no Brasil nos anos de 2011 a 2016 em crianças e adolescentes com idade inferior a 19 anos.

Os dados coletados foram utilizados especificamente para os propósitos da pesquisa.

3.7 CRITÉRIOS AVALIADOS DE RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO E EVOLUÇÃO CLÍNICA

- Monorresistência: resistência a apenas um fármaco;
- Polirresistência: quando a dois ou mais fármacos, exceto à associação rifampicina e isoniazida;
- Tuberculose Multirresistente (TBMDR): resistência no mínimo à rifampicina e isoniazida;
- Tuberculose Extensivamente Resistente (TBXDR): resistência à rifampicina e isonizida acrescida a fluoroquinolona (qualquer) e aos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina);
- Tuberculose Resistente à Rifampicina (TB RR): resistência à rifampicina identificada exclusivamente por método molecular, Xpert[®] MTB/RIF;
- Desfechos favoráveis: pessoas que finalizaram o tratamento, ou ainda estavam em uso, mas com evolução satisfatória, mudança de diagnóstico ou retorno ao esquema básico;
- Desfechos desfavoráveis: falência terapêutica, perda de seguimento, amplificação da resistência ou óbito

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

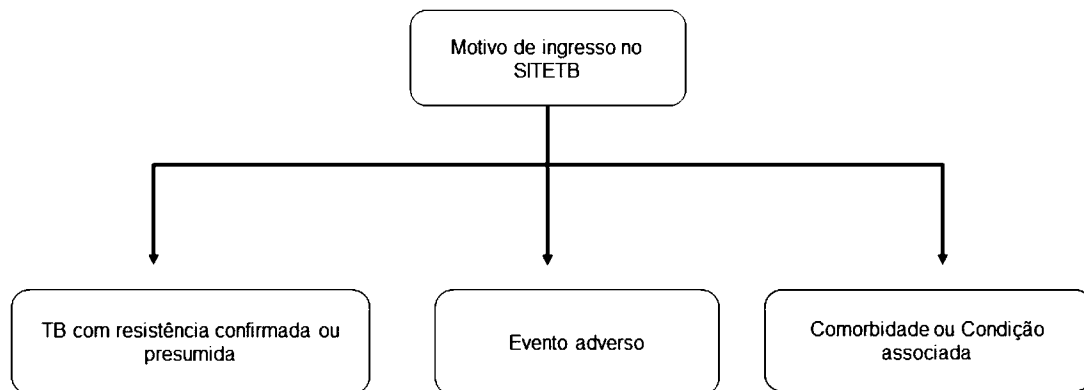
Inicialmente as informações obtidas pelo pesquisador foram exportadas do sistema específico do SITETB do MS e dispostas em planilha eletrônica (*Microsoft Excel[®]*), conferidos, validados e posteriormente exportados para análise estatística.

Primeiramente, realizou-se a análise exploratória dos dados, com o objetivo básico de sumarizar uma série de valores de mesma natureza, permitindo que se tenha uma visão global da variação desses valores, organizando e descrevendo os dados de duas maneiras: por meio de tabelas com medidas descritivas e de gráficos.

Para análise detalhada os casos foram distribuídos em três grupos em

FIGURA 1 - MOTIVO DE INGRESSO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

relação ao motivo de ingresso no banco (figura 1).



FONTE: O autor (2019).

As variáveis quantitativas foram descritas em mediana (máximo e mínimo), média e desvio padrão; para as variáveis qualitativas utilizou-se frequência e porcentagem. Para testar a associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o Teste Exato de Fisher ou o Qui-quadrado de Pearson. Em todas as análises considerou-se um nível de significância de 5 %, e o *software* de apoio utilizado foi o STATA 7.0[®].

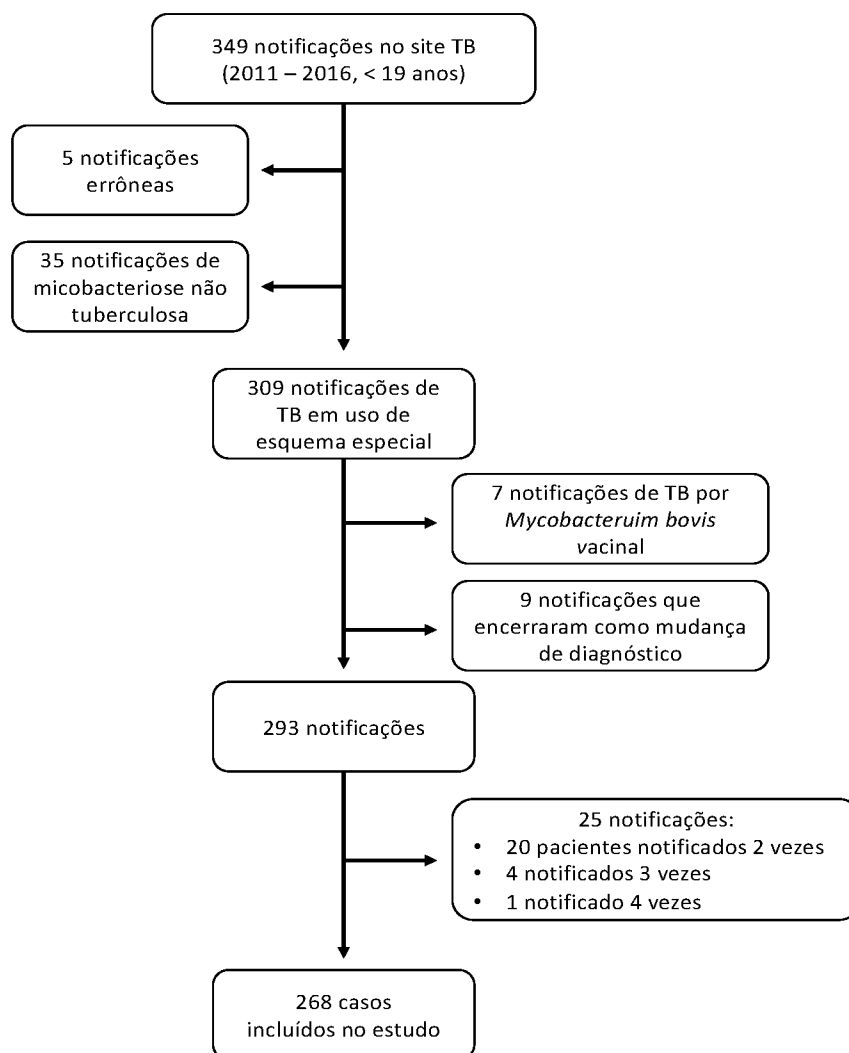
3.9 COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

O estudo foi aprovado no CEP-CHC-UFPR sob o número do parecer 1.952.302 (anexo 1).

4 RESULTADOS

No período compreendido entre 2011 e 2016, foram realizadas 349 notificações no banco SITETB de crianças e adolescentes com idade inferior a 19 anos; foram incluídos no estudo 268 casos, que correspondiam a 293 notificações, considerando que apenas a primeira notificação de um mesmo paciente foi analisada. A figura 2 demonstra a amostra final incluída na pesquisa.

FIGURA 2 - CASOS INCLUÍDOS NO ESTUDO, BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016



FONTE: O autor (2019).

No mesmo período foram notificados no SINAN 35.394 casos novos de TB, na população da mesma faixa etária. Assim, no período analisado, a prevalência de casos novos notificados em crianças e adolescentes com idade inferior a 19 anos que necessitaram de mudança do esquema terapêutico foi de 0,76 %, variando de 0,33 % em 2011 a 1,10 % em 2014 (tabela 1).

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS NOTIFICADOS POR TUBERCULOSE EM PACIENTES MENORES DE 19 ANOS, POR ANO, NOS BANCOS SINAN E SITETB DE 2011-2016

Ano	SINAN	SITETB	
	Número pacientes	Número pacientes	Prevalência
2011	6084	20	0,33
2012	5978	40	0,67
2013	6133	46	0,75
2014	5812	62	1,10
2015	5643	59	1,07
2016	5744	41	0,71
2011 - 2016	35.394	268	0,76

FONTE: O autor (2019).

Cento e quarenta e um pacientes (51,87 %) eram do sexo feminino, a média de idade dos casos foi de 16,1 anos \pm 3,68, com 82,09 % dos casos na faixa etária de 15 a 18 anos. A cor/raça predominante foi preta e parda com 53,36 % dos casos. A ocupação estudante foi registrada em 169 (62,31 %) casos e 112 (41,79 %) estudaram de 4 a 7 anos. Do total de casos notificados, nove eram de gestantes. A tabela 2 apresenta as demais características demográficas da população estudada.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS 268 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Sexo	N	%
Feminino	139	51,87
Masculino	129	48,13
Faixa de idades		
0-5 anos	12	4,48
6-10 anos	9	3,36
11-14 anos	27	10,07
15-18 anos	220	82,09
Cor/raça		
Branca	120	44,78
Parda	99	36,94
Preta	44	16,42
Indígena	1	0,37
Amarela	1	0,37
Ignorada	3	1,12
Anos de estudo		
12 anos	13	4,85
8 a 11 anos	94	35,07
4 a 7 anos	112	41,79
1 a 3 anos	18	6,72
Nenhuma	15	5,60
Ignorada	16	5,97
Ocupação		
Estudante	167	62,31
Desempregado	24	8,96
Profissional não assalariado	17	6,34
Profissional assalariado	14	5,22
Não se aplica (crianças menores 5 anos)	11	4,10
População em medidas socioeducativas	1	0,40
População em situação de rua	1	0,40
Ignorada	33	12,31

FONTE: O autor (2019).

Todos os pacientes notificados eram brasileiros e a região sudeste notificou 43,28 % dos casos; a distribuição por estados encontra-se na tabela 3.

TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DE NOTIFICAÇÃO POR ESTADOS DOS 268 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Região do país ¹	N	%
Sudeste	115	43,28
Rio de Janeiro	84	31,34
São Paulo	23	8,58
Minas Gerais	7	2,62
Espírito Santo	1	0,37
Sul	70	26,12
Rio Grande do Sul	47	17,53
Paraná	16	5,97
Santa Catarina	7	2,62
Nordeste	53	19,78
Ceará	17	6,34
Pernambuco	9	3,36
Bahia	8	2,99
Maranhão	7	2,62
Paraíba	4	1,49
Alagoas	3	1,12
Rio Grande do Norte	3	1,12
Piauí	2	0,74
Norte	27	10,08
Amazonas	15	5,60
Pará	7	2,62
Acre	3	1,12
Amapá	1	0,37
Rondônia	1	0,37
Centro-oeste	3	1,11
Mato Grosso do Sul	1	0,37
Goiás	1	0,37
Mato Grosso	1	0,37

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹ Distribuição por estados conforme a classificação do IBGE

No que se refere aos exames realizados para o diagnóstico bacteriológico da TB, entre as 231 baciloscopias para BAAR realizadas, 172 (74,45 %) foram positivas; das 187 culturas realizadas a positividade foi de 91,44 %, enquanto entre as 107 amostras testadas por biologia molecular a detecção do *Mycobacterium tuberculosis* foi de 87,85 %. Em relação à testagem do HIV, todos os casos foram testados, 227 (84,70 %) foram negativos e 41 (15,30 %) foram positivas para o vírus. Os demais resultados dos exames estão descritos na tabela 4.

TABELA 4 – RESULTADOS DOS EXAMES PARA DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DA TUBERCULOSE REALIZADOS PELOS PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Baciloscopia (N= 231)	N	%
Positiva	172	74,45
Positiva +	76	32,90
Positiva ++	42	18,18
Positiva +++	54	23,38
Negativa	59	25,54
Cultura para <i>M. tuberculosis</i>¹ (N=187)		
Positiva	171	91,44
Negativa	12	6,42
Contaminada	4	2,11
Biologia molecular (N=107)		
<i>M. tuberculosis</i> ¹ detectado	94	87,85
<i>M. tuberculosis</i> ¹ não detectado	13	12,15

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹*Mycobacterium tuberculosis*.

Em relação à forma clínica da TB verificou-se que 212 (79,10 %) apresentavam TB pulmonar isolada, 36 (13,43 %) TB extrapulmonar e 20 (7,46 %) apresentavam ambas as apresentações clínicas. Dos 232 pacientes que apresentavam a forma pulmonar, 90 (39,30 %) era bilateral cavitária, 67 (29,26 %) unilateral cavitária, 40 (17,47 %) bilateral não cavitária, 32 (13,97 %) unilateral não cavitária; 3 (1,70 %) casos notificados apresentavam descrição de radiografias de tórax sem alterações. Esses casos com descrição de radiografia de tórax normal, apresentavam sintomas clínicos e tiveram confirmação do diagnóstico por exames microbiológicos em amostras de escarro. Dos 36 casos de TB extrapulmonar como forma isolada verificou-se a seguinte distribuição: 11 (30,56 %) ganglionar periférica, 7 (19,44 %) meníngea, 5 (13,89 %) pleural, 5 (13,89 %) miliar, 3 (8,33 %) óssea, 1 (2,78 %) peritoneal, 1 (2,78 %) pericárdica e em 3 (8,33 %) casos estavam descritos com acometimento de outros órgãos. Dentre os casos de TB miliar, um tinha descrição de radiografia de tórax normal e os demais não havia descrição da realização de exame radiológico.

Em 96 (35,82 %) casos foi observada a presença de uma ou mais comorbidade prévia ou condição de risco associada sendo assim distribuídos: 42 pacientes (42,70 %) com HIV/AIDS, 16 (16,67 %) utilizavam drogas ilícitas, 13 (13,54 %) eram tabagistas, 10 (10,41 %) com hepatopatias prévias, 9 (9,37 %) etilistas, 4 (4,17 %) com neoplasia, 5 (5,20 %) casos em uso de terapia imunossupressora, 4 (4,17 %) casos transplantados, 3 (3,12 %) com diabetes

mellitus, 5 (5,20 %) com transtorno mental, 2 (2,08 %) asmáticos, 1 (1,04 %) com epilepsia e 1 (1,04 %) em diálise renal.

A tabela 5 apresenta o número de tratamentos realizados anteriormente pelos casos notificados no SITETB no período analisado. Setenta e cinco por cento dos pacientes já haviam realizado pelo menos um tratamento prévio. O SITETB considera qualquer tempo de tratamento como tratamento prévio.

TABELA 5 – NÚMERO DE TRATAMENTOS PRÉVIOS REALIZADOS PELOS 268 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Tratamentos prévios	N	%
Nenhum	66	24,63
Um tratamento	152	56,72
Dois tratamentos	36	13,43
Três tratamentos	12	4,48
Quatro tratamentos	1	0,37
Cinco tratamentos	1	0,37

FONTE: O autor (2019).

Os tratamentos especiais utilizados foram compostos por mediana de 4 drogas (variando de 2 a 6) e com mediana de duração de 365 dias (1 a 887 dias). As drogas utilizadas para compor estes esquemas em ordem decrescente foram: etambutol em 248 (92,54 %), droga injetável (aminoglicosídeo ou capreomicina) em 204 (76,12 %), quinolona em 198 (73,88 %), pirazinamida em 193 (72,01 %), terizidona em 137 (51,12 %), rifampicina em 77 (28,30 %), isoniazida em 65 (23,90 %) e outras drogas (etionamida e linezolida) em 29 (10,82 %) casos. Não foi possível descrever os esquemas utilizados.

Apresentaram eventos adversos aos fármacos antituberculose 86 casos (32,08 %) e os mais frequentes foram: dor articular em 18 (20,93 %), reações alérgicas em 15 (17,44 %), náuseas e vômitos em 11 (12,79 %). Os demais eventos adversos estão descritos na tabela 6.

TABELA 6 – RELAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS MAIS OBSERVADOS NOS 268 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS QUE UTILIZARAM ESQUEMAS ESPECIAIS NOTIFICADOS NO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Eventos adversos	N	%
Dor articular	18	20,93
Reações alérgicas	15	17,44
Náuseas e vômitos	11	12,79
Alterações visuais	8	9,30
Intolerância gastrointestinal	7	8,14
Alterações auditivas	4	4,66
Alterações renais	2	2,33
Alterações hematológicas	2	2,33
Insônia	2	2,33
Alterações eletrolíticas	2	2,33
Cefaleia	1	1,16
Alteração mental	1	1,16
Neuropatia	1	1,16
Hipotireoidismo	1	1,16
Vertigem	1	1,16
Hiperuricemia	1	1,16
Outros ¹	9	10,46

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹ Descrição no banco SITETB como outras alterações.

Todos os 18 (6,72%) pacientes que apresentaram dor articular haviam utilizado quinolonas em seus esquemas terapêuticos. Destes, 4 (22,22 %) apresentaram desfechos desfavoráveis, 2 (11,11 %) tiveram falência ao tratamento, 1 (5,56 %) abandonou e 1 (5,56 %) foi a óbito por outra causa; entretanto, não foi possível associar os desfechos desfavoráveis com a presença da dor articular.

Alterações visuais foram relatadas por 8 (2,99 %) pacientes. Um total de 248 (92,54%) pacientes utilizaram etambutol em seus esquemas terapêuticos. Observou-se uma associação positiva da presença de alteração visual nos pacientes que usaram etambutol em relação aos que não utilizaram esse medicamento (62,50 % *versus* 37,50 %, respectivamente) ($p=0,018$). Todos os pacientes que apresentaram alteração visual pertenciam à faixa etária acima de 10 anos.

Em 156 (58,21 %) pacientes foi realizada a modalidade de TDO. E dos 268 casos notificados no SITETB em 34 (12,69 %) foi descrita a investigação dos contatos domiciliares.

Em relação a presença de caso índice, 41 (15,07 %) pacientes foram considerados contatos de TB; dentre estes, 30 (73,17 %) eram contatos com TBDR, 9 (21,95 %) com TB suscetível e 2 (4,88 %) com TBXDR.

Referente à evolução dos casos identificou-se que 192 (71,64 %) apresentaram desfechos favoráveis: 93 (48,44 %) completaram o tratamento; 88 (45,83 %) curaram; 9 (4,69 %) simplificaram o tratamento ou retornaram ao esquema básico; 2 (1,04 %) estavam ainda em tratamento com boa evolução.

A evolução considerada desfavorável ocorreu em 76 (28,36 %) casos, onde 41 (53,95 %) perderam o seguimento; 17 (22,37 %) falência ao esquema atual; 9 (11,84 %) óbitos relacionados à TB; 9 (11,84 %) óbitos não relacionados à TB.

A taxa de letalidade em decorrência da TB dos casos notificados no SITETB foi de 3,36 % (9 casos).

Avaliando-se o desfecho nesta população, independente do motivo de uso do esquema especial, com variáveis que pudessem interferir neste resultado, observou-se uma associação positiva de desfechos favoráveis nos casos de cor/raça branca em relação aos de cor preta/parda (80,00 % *versus* 65,03 %, respectivamente) ($p=0,007$). A mesma associação positiva foi encontrada nos pacientes sem comorbidades prévias em relação aos que possuíam alguma enfermidade anterior (77,33 % *versus* 61,46 %, respectivamente) ($p=0,006$). A tabela 7 apresenta as demais variáveis analisadas e não foram encontradas significância estatística em relação ao desfecho.

TABELA 7 – VARIÁVEIS ASSOCIADAS AOS DESFECHOS NOS 268 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS, NOTIFICADOS NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Características	Total		Favorável		Desfavorável		Valor de p
	N	%	n	%	n	%	
Sexo							0,701 ¹
Feminino	139	51,87	101	72,66	38	27,34	
Masculino	129	48,13	91	70,54	38	29,48	
Faixa etária							0,802 ²
≥ 10 anos	247	92,16	176	71,26	71	28,74	
< 10 anos	21	7,84	16	76,19	5	23,81	
Cor/Raça ³							0,007 ¹
Branca	120	45,63	96	80,00	24	20,00	
Preta/Parda	143	54,37	93	65,03	50	34,97	
TDO ⁴							0,448 ¹
Sim	156	58,21	109	69,87	47	30,13	
Não	112	41,79	83	74,11	29	25,89	
Comorbidade prévia ⁵							0,006 ¹
Sim	96	35,82	59	61,46	37	38,58	
Não	172	64,18	133	77,33	39	22,67	
Infecção HIV							0,100 ¹
Sim	41	15,30	25	60,98	16	39,02	
Não	227	84,70	167	73,57	60	26,43	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹Teste Qui-quadrado de Pearson; ²Teste Exato de Fisher; ³Nesta análise exclui-se 3 pacientes nos quais não havia descrição de cor/raça, 1 amarelo e 2 indígenas; ⁴Tratamento diretamente observado; ⁵Este grupo incluiu os pacientes com HIV.

Para as análises subsequentes, os casos foram distribuídos em três grupos, classificando-os em relação ao motivo de ingresso no banco SITETB:

- Grupo Resistência Confirmada ou Presumida ao esquema básico: 181 casos (prevalência de 0,51 % em relação às notificações do SINAN);
- Grupo Evento Adverso ao esquema básico: 62 casos (prevalência de 0,18 % em relação às notificações do SINAN);
- Grupo Comorbidade ou Condição de Risco Associada que impossibilitava o uso do esquema básico: 25 casos (prevalência de 0,07 % em relação às notificações do SINAN).

4.1 ANÁLISE DO GRUPO DE CASOS NOTIFICADOS PELA RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO

O grupo de crianças e adolescentes notificados no SITETB pela presença de resistência confirmada ou presumida ao esquema básico constituiu-se em 181 pacientes.

Em relação à distribuição por sexo e faixa etária, 94 (51,93 %) eram do sexo masculino e 173 (95,58 %) apresentavam idade superior a 10 anos. A tabela 8 apresenta os dados demográficos deste grupo.

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS 181 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS POR PRESENÇA DE RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Faixa de idades	N	%
0-5 anos	5	2,76
6-10 anos	3	1,66
11-14 anos	16	8,84
15-18 anos	157	86,74
Cor/Raça		
Branca	76	41,99
Parda	72	39,78
Preta	31	17,13
Indígena	1	0,55
Ignorada	1	0,55
Local Provável Contágio		
Domiciliar	65	35,91
Comunidade	15	8,29
Instituição socioeducativa	2	1,10
Ignorado	99	54,70
Regiões		
Sudeste	87	48,07
Nordeste	43	23,76
Sul	28	15,47
Norte	20	11,04
Centro-oeste	3	1,66
Anos de estudo		
12 anos	9	4,97
8 a 11 anos	67	37,02
4 a 7 anos	80	44,20
1 a 3 anos	10	5,52
Nenhuma	7	3,87
Ignorada	8	4,42
Ocupação		
Estudante	106	58,56
Desempregado	18	9,94
Profissional não assalariado	10	5,52
Profissional assalariado	8	4,42
Não se aplica (crianças menores 5 anos)	5	2,76
População em medidas socioeducativas	1	0,56
População em situação de rua	1	0,56
Ignorada	32	17,68

FONTE: O autor (2019).

A tabela 9 apresenta a distribuição anual do número de casos notificados por presença de resistência confirmada ou presumida ao esquema básico no decorrer do período. O ano que apresentou o maior número de casos foi em 2014 (22,65 %).

TABELA 9 – DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS POR ANO NOTIFICADOS POR RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

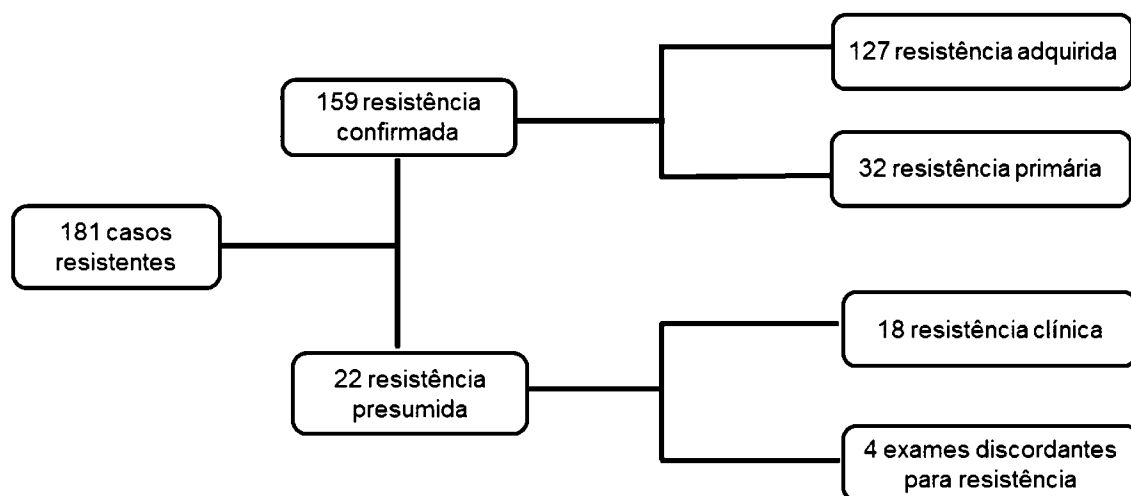
Anos	N	%
2011	20	11,05
2012	31	17,13
2013	27	14,92
2014	41	22,65
2015	39	21,55
2016	23	12,71

FONTE: O autor (2019).

Entre os 181 casos com resistências aos fármacos antituberculose, 159 (87,85 %) apresentaram resistência confirmada em teste de sensibilidade ou teste rápido molecular (Xpert® MTB/RIF), 18 (9,94 %) foram considerados como provável resistência ao esquema básico em decorrência da evolução clínica desfavorável com esquema de primeira linha ou pelo caso índice ser TBDR confirmada laboratorialmente e em 4 (2,21 %) casos, os testes foram discordantes em relação à presença ou não de resistência e foram considerados como casos resistentes, pelos médicos prescritores e/ou validadores do SITETB (figura 3).

Quanto ao tipo de resistência, entre os 159 casos com confirmação laboratorial, 127 (79,87 %) foram classificados como resistência adquirida e a média de idade dos pacientes era $17,0 \pm 1,61$ anos; 32 (20,13 %) foram classificados como resistência primária e a média de idade foi $16,1 \pm 4,09$ anos (figura 3). As duas crianças com idade inferior a 10 anos que apresentaram resistência confirmada eram casos de resistência primária.

FIGURA 3 - DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO TIPO DE RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA VERIFICADA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016



FONTE: O autor (2019).

A tabela 10 apresenta os padrões de resistência encontrados. O padrão mais frequente foi de multirresistência (79,75 %), seguido da resistência à rifampicina (17,72 %).

TABELA 10– PERFIL DE RESISTÊNCIA DOS PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Perfil de Resistência (N=159)	N	%
Multirresistência	95	59,75
Resistência à rifampicina	25	15,72
Monorresistência	23	14,46
Polirresistência	14	8,81
Resistência Extensiva	2	1,26

FONTE: O autor (2019).

No decorrer do acompanhamento das notificações no SITETB observou-se que 11 pacientes (6,92 %) amplificaram o padrão de resistência ao perfil das drogas utilizadas nos esquemas terapêuticos, ou seja, apresentaram resistência a um número maior de drogas do que verificado anteriormente.

Em relação aos exames para o diagnóstico bacteriológico realizados no momento do diagnóstico de TB, entre as 171 baciloscopias para BAAR realizadas, 75,14 % foram positivas; das 161 culturas realizadas a positividade foi de 92,55 %, enquanto que entre as 90 amostras testadas por biologia molecular a detecção do *Mycobacterium tuberculosis* foi de 90,00 %. Todos os pacientes foram testados para HIV e 11 (6,08 %) eram positivos. Os demais resultados dos exames estão descritos na tabela 11.

TABELA 11 – RESULTADOS DOS EXAMES PARA DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DA TUBERCULOSE REALIZADOS PELOS PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Baciloscopia (N= 171)	N	%
Positiva (total)	136	75,14
Positiva +	60	35,08
Positiva ++	33	19,30
Positiva +++	43	25,15
Negativa	35	20,47
Cultura para <i>M. tuberculosis</i>¹(N=161)		
Positiva	149	92,55
Negativa	9	5,59
Contaminada	3	1,86
Biologia molecular (N=90)		
<i>M. tuberculosis</i> ¹ detectado	81	90,00
<i>M. tuberculosis</i> ¹ não detectado	9	10,00

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹*Mycobacterium tuberculosis*.

Em relação à apresentação clínica dos pacientes, 167 (92,27 %) apresentavam TB pulmonar isolada, 7 (3,87 %) eram de TB extrapulmonar e 7 (3,87 %) casos apresentavam ambas as formas clínicas. Dos 174 pacientes que apresentavam a forma pulmonar, 80 (45,98 %) apresentavam lesões bilaterais cavitárias, 18 (10,35 %) bilateral não cavitária, 52 (29,89 %) unilateral cavitária e 22 (12,64 %) unilateral não cavitária. Dois (1,14 %) casos notificados como forma pulmonar apresentavam descrição de radiografias de tórax sem alterações, porém apresentavam confirmação microbiológica.

Em relação à presença de comorbidade prévia: 15 (8,29 %) casos drogas ilícitas, 11 (6,08 %) viviam com HIV/AIDS, 10 eram (5,52 %) tabagistas, 8 (4,42 %) etilistas, 3 (1,66 %) com diabetes mellitus, 3 (1,66 %) com transtornos mentais, 2 (1,10 %) apresentavam asma e 1 (0,55 %) neoplasia.

A tabela 12 apresenta o número de tratamentos realizados anteriormente pelo grupo notificado no SITETB por resistência presumida ou confirmada ao esquema básico. Verificou-se que 97 pacientes (53,59 %) já haviam recebido um esquema terapêutico e 39 (21,55 %) não haviam recebido tratamentos anteriores.

TABELA 12 – NÚMERO DE TRATAMENTOS PRÉVIOS REALIZADOS PELOS 181 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE RESISTÊNCIA CONFIRMADA OU PRESUMIDA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Tratamentos prévios	N	%
Nenhum	39	21,55
Um tratamento	97	53,59
Dois tratamentos	33	18,23
Três tratamentos	10	5,52
Quatro tratamentos	1	0,55
Cinco tratamentos	1	0,55

FONTE: O autor (2019).

Os tratamentos especiais utilizados foram compostos por 3 a 6 drogas (mediana de 5) e com mediana de duração de 424 dias (1 a 887 dias). As drogas utilizadas para compor estes esquemas em ordem de frequência foram: etambutol em 171 (94,48 %), pirazinamida em 163 (90,06 %), droga injetável (aminoglicosídeo ou capreomicina) em 163 (90,06 %), quinolona em 159 (87,85 %), terizidona em 136 (75,14 %), rifampicina em 35 (19,34 %), isoniazida em 17 (9,39 %) e outras drogas (etionamida e linezolida) em 15 (8,29 %) esquemas.

Os eventos adversos observados no grupo resistência confirmada ou presumida aos esquemas especiais foram: dor articular em 18 (9,94 %) casos, náuseas e vômitos com 7 (3,87 %), intolerância gastrointestinal em 4 (7,55 %), reações alérgicas em 4 (7,55 %), alterações auditivas em 4 (2,21 %), alterações visuais em 3 (1,66 %), hepatotoxicidade em 4 (2,21 %), insônia em 2 (1,10 %), alteração mental em 1 (0,55 %), cefaleia em 1 (0,55 %), neuropatia periférica em 1 (1,89 %), alteração hematológica em 1 (0,55 %), hiperuricemia em 1 (0,55 %), vertigem em 1 (0,55 %) e alterações não especificadas estavam descritas em 5 (9,42 %) casos.

A modalidade TDO foi registrada em 122 (67,40 %) casos. E dos 181 casos com resistência confirmada ou presumida em 31 (17,13 %) apresentaram descrição da avaliação dos seus respectivos contatos domiciliares.

Referente à evolução dos casos identificou-se que 127 (70,17 %) foram favoráveis, destes: 63 (49,61 %) casos foram encerrados como curados, 58 (45,67 %) casos completaram o tratamento, 6 (4,72 %) casos simplificaram a terapêutica ou retornaram ao esquema básico.

Os 54 (29,83 %) casos que evoluíram de forma desfavorável foram 31 (57,41 %) casos com perda de seguimento, 14 (25,92 %) considerados falência terapêutica, 5 (9,26 %) óbitos em decorrência da TB e 4 (7,41 %) óbitos não relacionados à TB.

A taxa de letalidade em decorrência da TB no grupo de resistência confirmada ou presumida foi de 2,76 % (5 casos).

Comparando-se os desfechos desta população com as características que poderiam afetar esse resultado, observou-se uma associação positiva entre desfechos favoráveis em pacientes sem comorbidades prévias em relação aos pacientes que possuíam alguma enfermidade anterior (75,00 % *versus* 55,56 %, respectivamente) ($p=0,013$). As demais características analisadas não foram associadas aos desfechos (tabela 13).

TABELA 13 – VARIÁVEIS ASSOCIADAS AOS DESFECHOS NOS 181 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS, NOTIFICADOS POR RESISTÊNCIA AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITESB, BRASIL, 2011-2016

Características	Total		Favorável		Desfavorável		Valor de p
	N	%	n	%	n	%	
Sexo							0,756 ¹
Feminino	87	48,07	62	71,26	25	28,74	
Masculino	94	51,93	65	69,15	29	30,85	
Faixa etária							1,000 ²
≥ 10 anos	173	95,58	121	69,94	52	30,06	
< 10 anos	8	4,42	6	75,00	2	25,00	
Cor/Raça ³							0,136 ¹
Branca	76	42,46	58	76,32	18	23,68	
Preta/Parda	103	57,54	68	66,02	35	33,98	
TDO ⁴							0,835 ¹
Sim	122	67,40	85	69,67	37	30,33	
Não	59	32,60	42	71,19	17	28,81	
Comorbidade prévia ⁵							0,013 ¹
Sim	45	24,86	25	55,56	20	44,44	
Não	136	75,14	102	75,00	34	25,00	
Infecção HIV							0,308 ²
Sim	11	6,08	6	54,55	5	45,45	
Não	170	93,92	121	71,18	49	28,82	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹Teste Qui-quadrado de Pearson; ²Teste Exato de Fisher; ³ Nesta análise exclui-se 1 paciente em que não havia descrição de cor/raça e 1 paciente indígena; ⁴Tratamento diretamente observado; ⁵Este grupo inclui os pacientes com HIV.

4.2 ANÁLISE DOS CASOS DO GRUPO NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE EVENTO ADVERSO AO ESQUEMA BÁSICO

Das 62 crianças ou adolescentes notificadas por eventos adversos, a média de idade foi de 15,7 anos \pm 4,14 e 39 (62,90 %) eram do sexo feminino. Trinta e cinco (56,45 %) pacientes eram classificados como brancos e em 40 (64,52 %) pacientes não se identificou o local provável de contágio. Neste grupo, 1 caso (1,61 %) era gestante. Os dados demográficos dos pacientes estão descritos na tabela 14.

TABELA 14 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS 62 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS POR PRESENÇA DE EVENTO ADVERSO AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Faixa de idades	N	%
0-5 anos	5	8,06
6-10 anos	1	1,61
11-14 anos	9	14,52
15-18 anos	47	75,81
Cor/Raça		
Branca	35	56,45
Parda	17	27,42
Preta	8	12,90
Amarela	1	1,61
Ignorada	1	1,61
Local Provável Contágio		
Domiciliar	13	20,97
Comunidade	9	14,52
Ignorado	40	64,52

FONTE: O autor (2019).

A tabela 15 apresenta a distribuição anual do número de casos notificados por presença de evento adverso no decorrer do período estudado.

TABELA 15–DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS POR ANO NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE EVENTO ADVERSO AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Anos	N	%
2012	8	12,90
2013	16	25,81
2014	15	24,19
2015	10	16,13
2016	13	20,97

FONTE: O autor (2019).

NOTA: *Ano de 2011 sem notificações por eventos adversos na faixa etária correspondente a este estudo.

Os eventos adversos que motivaram a notificação no banco SITETB foram: hepatotoxicidade em 40 (64,52 %) casos, reações à pirazinamida (não sendo possível identificar o sintoma especificamente) estavam descritas em 6 (9,68 %), alteração visual em 4 (6,45 %), insuficiência renal em 2 (3,23 %), intolerância à rifampicina em 2 (3,23 %) e em 8 (12,90 %) casos não estava especificado quais eram os eventos adversos.

Todos os pacientes deste grupo foram testados para o HIV e 15 (24,19 %) apresentaram sorologia positiva.

Em relação à positividade dos exames bacteriológicos realizados na ocasião do diagnóstico de TB para os casos com evento adverso, as baciloscopias para BAAR foram positivas em 65,12 %; as culturas em 70,59 %, enquanto por biologia molecular a detecção do *Mycobacterium tuberculosis* foi de 81,82 %. Os demais resultados dos exames estão descritos na tabela 16.

TABELA 16 – RESULTADOS DOS EXAMES PARA DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DA TUBERCULOSE REALIZADOS PELOS PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE EVENTOS ADVERSOS AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Baciloscopia (N=43)	N	%
Positiva (total)	28	65,12
Positiva +	13	30,23
Positiva ++	8	18,60
Positiva +++	7	16,28
Negativa	15	34,89
Cultura para <i>M. tuberculosis</i>¹ (N=15)		
Positiva	12	80,00
Negativa	2	13,33
Contaminada	1	6,67
Biologia molecular (N=10)		
<i>M. tuberculosis</i> ¹ detectado	8	80,00
<i>M. tuberculosis</i> ¹ não detectado	2	20,00

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹*Mycobacterium tuberculosis*.

A forma clínica de TB pulmonar foi diagnosticada em 43 (69,35 %) pacientes, com a apresentação pulmonar isolada em 34 (54,84 %). A extrapulmonar ocorreu em 28 (45,16 %) casos com a seguinte distribuição: em 7 (25,00 %) casos com a ganglionar periférica, 4 (14,29 %) meníngea, 5 (17,86 %) miliar, 3 (10,71 %) pleural, 3 (10,71 %) óssea, 1 (3,57 %) geniturinária, 1 (3,57 %) pericárdica e 4 (14,29 %) descritas como acometimento de outros órgãos.

Quanto ao número de tratamentos realizados anteriormente por esses pacientes, 83,69 % haviam realizado um esquema prévio, conforme descrito na tabela 17.

TABELA 17 – NÚMERO DE TRATAMENTOS PRÉVIOS REALIZADOS PELOS 62 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE EVENTOS ADVERSOS AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Tratamentos prévios	N	%
Nenhum ¹	10	16,31
Um tratamento	49	79,03
Dois tratamentos	2	3,23
Três tratamentos	1	1,61

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹Refere-se aos casos que apresentaram evento adverso durante o esquema básico.

Os pacientes do presente grupo utilizaram de 2 a 6 drogas (mediana de 3) para compor seus esquemas de tratamento especial para TB, com mediana de duração do tratamento de 253 dias (1 a 480 dias). Os esquemas de tratamento foram variados e as drogas utilizadas foram: etambutol em 56 (90,32 %), rifampicina em 35 (56,45 %), uma droga injetável em 30 (48,39 %), isoniazida em 31 (50,00 %), quinolona em 27 (43,55 %), pirazinamida em 15 (24,19 %), terizidona em 1 (1,61 %) esquema e descrição outras drogas em 15 (24,19 %).

A modalidade TDO foi registrada em 23 (37,10 %) casos. Neste grupo, em 60 (96,77 %) casos não havia referência quanto à avaliação dos contatos.

Após o início do uso do esquema especial, os efeitos colaterais foram descritos em 30 (48,38 %) pacientes do grupo de pacientes que foram notificados no SITETB pela presença de eventos adversos ao esquema básico de tratamento da TB. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados foram reações alérgicas, náuseas, vômitos e alterações visuais (tabela 18).

TABELA 18 – EFEITOS COLATERAIS APRESENTADOS APÓS USO DO ESQUEMA ESPECIAL NOS 62 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS QUE FORAM NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE EVENTOS ADVERSOS AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Efeitos colaterais	N	%
Reações alérgicas	11	17,74
Náuseas e vômitos	4	6,45
Alterações visuais	4	6,45
Intolerância gastrointestinal	2	3,23
Distúrbios eletrolíticos	2	3,23
Alterações renais	2	3,23
Hipotireoidismo	1	1,61
Não especificados	4	6,45

FONTE: O autor (2019).

Quanto à presença de doenças prévias ou fatores de risco associados, encontrou-se uma ou mais situações: 15 (24,19 %) eram pacientes com HIV, 4 (6,45 %) em uso de terapia imunossupressora, 2 (3,23 %) com diagnóstico de transtorno mental, 2 (6,06 %) com distúrbio hidroeletrólítico, 2 (3,23 %) com hepatopatia prévia, 2 (3,23 %) tabagistas, 1 (1,61 %) com neoplasia, 1 (1,61 %) transplantado, 1 (1,61 %) em diálise renal, 1 (1,61 %) etilista, 1 (1,61 %) com uso de drogas ilícitas, 1 (1,61 %) com epilepsia e em 12 (19,35 %) casos estavam descritas como outras alterações.

Desfechos favoráveis foram observados em 50 (80,65 %) pacientes, sendo que 26 casos (52,00 %) completaram o tratamento, 22 (44,00 %) apresentavam descrição de cura e 2 (4,00 %) simplificaram o esquema terapêutico.

Desfechos desfavoráveis ocorreram em 12 (18,46 %) pacientes, os quais, constituíram-se em: 5 (41,67 %) com perda de seguimento, 4 (33,33 %) óbitos relacionados à TB, 2 (16,67 %) óbitos não relacionados e 1 (8,33 %) apresentou falência terapêutica ao esquema especial prescrito.

A taxa de letalidade pela TB no grupo evento adverso foi de 6,45 % (4 casos).

Comparando-se a evolução dos 62 casos notificados pela presença de eventos adversos ao esquema básico com características que pudessem afetar esse resultado, observou-se uma associação positiva entre desfechos favoráveis em pacientes de cor/raça branca em relação aos de cor preta e parda (91,43 % *versus* 68,00 %, respectivamente) ($p=0,039$) e entre os pacientes HIV negativos, comparado aos positivos (87,23 % *versus* 60,00) ($p=0,020$). As demais características analisadas não foram associadas aos desfechos (tabela 19).

TABELA 19 – VARIÁVEIS ASSOCIADAS AOS DESFECHOS NOS 62 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS, NOTIFICADOS POR EVENTO ADVERSO AO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Características	Total		Favorável		Desfavorável		Valor de p
	N	%	n	%	n	%	
Sexo							1,000 ¹
Feminino	39	62,90	31	79,49	8	20,51	
Masculino	23	37,10	19	82,61	4	17,39	
Faixa etária							0,586 ¹
≥ 10 anos	56	90,32	44	78,57	12	21,43	
< 10 anos	6	9,68	6	100,00	0	0,00	
Cor/Raça ²							0,039 ¹
Branca	35	58,33	32	91,43	3	8,57	
Preta/Parda	25	41,67	17	68,00	8	32,00	
TDO ³							0,748 ¹
Sim	23	37,10	18	78,26	5	21,74	
Não	39	62,90	32	82,05	7	17,95	
Comorbidade ⁴ prévia							0,197 ¹
Sim	29	46,77	21	72,41	8	27,59	
Não	33	53,23	29	87,88	4	12,12	
Infecção HIV							0,020 ⁵
Sim	15	24,19	9	60,00	6	40,00	
Não	47	75,81	41	87,23	6	12,77	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹Teste Exato de Fisher; ²Nesta análise exclui-se 1 paciente em que a informação referente a cor/raça não estava presente e 1 da cor amarela; ³Tratamento diretamente observado; ⁴Este grupo inclui os pacientes com HIV; ⁵Teste Qui-quadrado de Pearson.

4.3 ANÁLISE DO GRUPO DE CASOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA QUE IMPOSSIBILITAVA O USO DO ESQUEMA BÁSICO

Vinte e cinco (9,19 %) crianças e adolescentes foram notificados, pela presença de doença anterior ao diagnóstico da TB ou condições associadas que impediam o uso do esquema básico. A média de idade nesses casos foi de $14,4 \pm 5,31$ anos, 18 (72,00 %) eram maiores de 10 anos, 13 (52,00 %) eram do sexo feminino, 5 (20,00 %) foram classificados em relação à cor/raça como preta/parda e as regiões sudeste e sul concentravam 24 (96,00 %) casos. Os demais dados demográficos dos pacientes estão descritos na tabela 20.

TABELA 20 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS 25 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA IMPOSSIBILITANDO O USO DO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Faixa de idades	N	%
0-5 anos	2	8,00
6-10 anos	5	20,00
11-14 anos	2	8,00
15-18 anos	16	64,00
Região Brasileira ¹		
Sudeste	13	52,00
Sul	11	44,00
Norte	1	4,00
Local Provável Contágio		
Domiciliar	7	28,00
Comunidade	5	20,00
Ignorado	13	52,00
Cor/Raça		
Parda	10	40,00
Branca	9	36,00
Preta	5	20,00
Ignorada	1	4,00

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹Distribuição por região brasileira conforme IBGE.

Em relação ao tipo de comorbidade ou condição associada existente para uso do esquema especial, 21 (84,00 %) casos apresentavam doenças prévias, 3 (12,00 %) estavam impossibilitados de receber terapia oral necessitando de droga injetável, e 1 paciente (4,00 %) estava justificado o uso por se encontrar no período puerperal. A tabela 21 apresenta as doenças ou situações que contraindicavam a utilização do esquema básico.

TABELA 21 – MOTIVO DA CONTRAINDICAÇÃO AO ESQUEMA BÁSICO NOS 25 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Doença prévia ou condição associada	N	%
HIV/AIDS	12	48,00
Hepatopatia prévia	6	24,00
Contraindicação da VO ¹	3	12,00
Transplantado	1	4,00
Fibrose cística	1	4,00
Doença granulomatosa	1	4,00
Puérpera	1	4,00

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹Pacientes impossibilitados de receber terapia por via oral (gravidade ou doença não absorvível).

A distribuição do número de casos notificados por presença de comorbidade ou condição de risco associada no decorrer do período analisado está descrita na tabela 22.

TABELA 22 – DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS POR ANO NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA QUE IMPOSSIBILITAVA O USO DO ESQUEMA BÁSICO NO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Anos	N	%
2012	1	4,00
2013	3	12,00
2014	6	24,00
2015	10	40,00
2016	5	20,00

FONTE: O autor (2019).

NOTA: *Ano de 2011 sem notificações por presença de comorbidade na faixa etária correspondente ao estudo.

Em relação aos exames bacteriológicos realizados no momento do diagnóstico de TB, entre as 17 baciloscopias para BAAR realizadas, 47,05 % foram positivas; das 11 culturas realizadas a positividade foi de 90,91 %, enquanto que entre as 6 amostras testadas por biologia molecular a detecção do *Mycobacterium tuberculosis* foi de 83,33 %. Todos os 25 pacientes do grupo notificados por comorbidades foram testados para o HIV e 15 (60,00 %) foram positivos. Os demais resultados dos exames estão descritos na tabela 23.

TABELA 23 – RESULTADOS DOS EXAMES PARA DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DA TUBERCULOSE REALIZADOS PELOS PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA IMPOSSIBILITANDO O USO DO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Baciloscopia (N=17)	N	%
Positiva (total)	8	47,05
Positiva +	3	17,65
Positiva ++	1	5,88
Positiva +++	4	23,53
Negativa	9	52,94
Cultura para <i>M. tuberculosis</i>¹ (N=11)		
Positiva	10	90,91
Negativa	1	9,09
Biologia molecular (N=6)		
<i>M. tuberculosis</i> ¹ detectado	5	83,33
<i>M. tuberculosis</i> ¹ não detectado	1	16,67

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹*Mycobacterium tuberculosis*.

A forma clínica pulmonar esteve presente em 11 (44,00 %) casos, a extrapulmonar correspondeu a 10 (40,00 %) e a apresentação mista em 4 (16,00 %) notificações. Entre as apresentações extrapulmonares: 5 casos (35,71 %) eram ganglionares periférica, 3 (21,42 %) meníngea, 2 (14,29 %) miliar, 2 (14,29 %) peritoneal e 2 (14,29 %) pleural. E 1 (4,00 %) caso classificado como forma pulmonar em que havia a descrição de radiografia de tórax normal verificou-se a confirmação microbiológica.

Sessenta e oito por cento dos pacientes não realizaram tratamentos prévios e 24,00 % receberam um tratamento anterior (tabela 24).

TABELA 24 – NÚMERO DE TRATAMENTOS PRÉVIOS REALIZADOS PELOS 25 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA IMPOSSIBILITANDO O USO DO ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Tratamentos prévios	N	%
Nenhum	17	68,00
Um tratamento	6	24,00
Dois tratamentos	1	4,00
Três tratamentos	1	4,00

FONTE: O autor (2019).

Esses pacientes usaram de 2 a 6 drogas (mediana de 4) para compor seus esquemas especiais de tratamento e a mediana de duração do tratamento de 256 dias (11 a 441 dias). Os esquemas de tratamento foram variados e as drogas utilizadas foram: etambutol em 21 (84,00 %), isoniazida em 15 (60,00 %), pirazinamida em 15 (60,00 %), quinolona em 12 (48,00 %), uma droga injetável

(aminoglicosídeo ou capreomicina) em 11 (44,00 %) e rifampicina em 6 (24,00 %) casos.

O regime de TDO foi descrito em 11 (44,00 %) casos e 1 (4,00 %) paciente teve seus contatos domiciliares registrados como investigados.

Foram observados efeitos colaterais, após o início do esquema especial, em 4 (16,00 %) casos, sendo: 1 (25,00 %) intolerância gastrointestinal, 1 (25,00 %) reação alérgica, 1 (25,00 %) com alteração visual e 1 (25,00 %) disfunção hematológica.

Os desfechos favoráveis aconteceram em 15 (60,00 %) casos, dos quais 9 (60,00 %) completaram o tratamento, 3 (20,00 %) apresentavam descrição de cura, 2 (13,33 %) estavam em tratamento com boa evolução e 1 (6,67 %) caso apresentou simplificação do esquema terapêutico.

Desfechos desfavoráveis ocorreram em 10 (40,00 %) pacientes, destes 5 (50,00 %) perderam o seguimento, 3 (30,00 %) evoluíram para óbito não relacionado à TB e 2 (20,00 %) pacientes apresentaram falência terapêutica. No presente grupo não se verificou óbitos relacionados à TB.

Não foram observadas variáveis associadas aos desfechos analisados, comparando-se a evolução dos 25 pacientes notificados pela presença de comorbidades que impossibilitavam o uso de esquemas tradicionais, com as características que pudessem afetar esse resultado, conforme apresentado na tabela 25.

TABELA 25 – VARIÁVEIS ASSOCIADAS AOS DESFECHOS NOS 25 PACIENTES MENORES DE 19 ANOS, NOTIFICADOS PELA PRESENÇA DE COMORBIDADE OU CONDIÇÃO DE RISCO ASSOCIADA IMPOSSIBILITANDO O USO DE ESQUEMA BÁSICO NO BANCO SITETB, BRASIL, 2011-2016

Características	Total		Favorável		Desfavorável		Valor de p ¹
	N	%	n	%	n	%	
Sexo							1,000
Feminino	13	52,00	8	61,54	5	38,46	
Masculino	12	48,00	7	58,33	5	41,67	
Faixa etária							1,000
≥ 10 anos	18	72,00	11	61,11	7	38,89	
< 10 anos	7	28,00	4	57,14	3	42,86	
Cor/Raça ²							0,678
Branca	9	37,50	6	66,67	3	33,33	
Preta/Parda	15	62,50	8	53,33	7	46,67	
TDO ³							0,697
Sim	11	44,00	6	54,55	5	45,45	
Não	14	56,00	9	64,29	5	35,71	
Infecção HIV							0,442
Sim	15	60,00	10	66,67	5	33,33	
Não	10	40,00	5	50,00	5	50,00	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹Teste Exato de Fisher; ² Nesta análise exclui-se 1 paciente em que a informação referente a cor/raça não estava presente; ³Tratamento diretamente observado.

5 DISCUSSÃO

A presença de doenças prévias, eventos adversos ou resistência ao esquema de primeira linha de tratamento para TB, impedem a prescrição dos fármacos do esquema básico, necessitando a composição de esquemas terapêuticos antituberculose especiais. No Brasil, estes casos são de notificação compulsória no SITETB, sistema *online* complementar ao SINAN, que também permite notificar, acompanhar e encerrar casos (7). Entretanto, escassos estudos descrevem a segurança e tolerabilidade de esquemas especiais na população pediátrica, assim como, a apresentação de dados clínicos e laboratoriais de crianças e adolescentes em uso de tratamentos especiais antituberculose.

O diagnóstico da TB e início precoce da terapêutica são essenciais para garantir desfechos favoráveis (13). Consensos pediátricos para utilização de drogas de segunda linha e condutas são, na maioria das vezes, obtidos de estudos da população adulta (32). Ao realizar a revisão bibliográfica para a presente pesquisa não se identificou estudos semelhantes. Portanto, este estudo vem preencher uma grande lacuna na literatura sobre o manejo da TB na infância com esquemas terapêuticos especiais.

Nesta pesquisa a prevalência de crianças e adolescentes menores de 19 anos que necessitaram de esquemas especiais foi de 0,76 %, entre os 35.394 casos notificados no SINAN na mesma faixa etária e no mesmo período analisado. Comparando-se com o número total de casos de TB notificados no SINAN, verificou-se que este resultado correspondeu a uma fração reduzida da população total acometida pela TB. Desta maneira, pode-se inferir que crianças e adolescentes requerem menos indicação de tratamentos especiais que os adultos. Neste estudo outro resultado adicional que corroborou com este fato, foi a taxa de prevalência de TB com resistência confirmada ou presumida de 0,51 % em relação ao SINAN, inferior as estimativas mundiais de aproximadamente 20 % de TBDR na população adulta (37). Apesar que no Brasil a situação de TB drogarresistente é descrita em aproximadamente 2 a 4 % dos casos de TB notificados (1), mesmo assim este número é superior a prevalência encontrada em crianças e adolescentes neste estudo.

Os motivos de inclusão dos pacientes no banco SITETB no período analisado foram em ordem decrescente: a presença de TBDR, eventos adversos e a existência de comorbidade prévia ou condições de risco associadas ao diagnóstico

de TB que impossibilitassem o uso do esquema de primeira linha. A média de idade dos pacientes neste estudo foi de aproximadamente 16 anos. A fase da adolescência, em contraste com crianças menores de 10 anos, é um período em que os pacientes tendem a desenvolver formas infectantes da TB e frequentemente, apresentam um risco maior de transmissão para seus contatos, visto possuírem mais atividades e participarem de vários grupos sociais (38). Estudos sugerem que o risco de desenvolver TB ativa apresenta o seu segundo incremento neste período; além disso, muitas condições podem estar presentes nesta fase como infecção pelo HIV, diabetes, uso de substâncias ilícitas, tabagismo, condições de saúde mental e risco de gravidez, o que podem contribuir para perda de seguimento, falência e desfechos desfavoráveis (39-41). Fatores de risco como os descritos podem contribuir para que pacientes adolescentes apresentem a doença tuberculosa que pode requerer tratamentos especiais, quer por resistência, evento adverso ou condição associada.

As regiões sudeste e sul concentraram aproximadamente dois terços dos casos notificados no SITETB. Esse resultado pode ser consequência da maior prevalência de TB nestas regiões, ou também pela melhor estruturação dos programas de atenção à este agravo, garantindo uma maior acessibilidade por parte dos usuários aos serviços de saúde e realizações de exames, favorecendo o diagnóstico de formas resistentes e contribuir para o maior número de notificações verificado nestas regiões. Outro fator contribuinte consiste no fato que das 893 instituições cadastradas no SITETB, 81 % estão localizadas nas regiões sudeste e sul com 513 e 208 centros de atendimento, respectivamente. Os três estados que lideram o número de notificações no SITETB são em ordem decrescente: Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul, pertencentes a região sudeste e o último à região sul (9). Desta maneira, é esperado que estas regiões concentrem um maior número de notificações.

A taxa de positividade da baciloscopia para BAAR e cultura encontradas foram de 74% e 91 %, respectivamente. Um estudo publicado por Zar e colaboradores apresentou taxas de confirmação bacteriológica em aproximadamente 10 % nos exames de baciloscopias e 30 % nas culturas das crianças com TB (42). A taxa superior de confirmação bacteriológica nesta pesquisa pode ser explicada pelo fato de que a população estudada foi composta na quase totalidade por adolescentes acima de 10 anos. Nesta faixa etária a apresentação da

forma de TB pós primária ocorre com maior frequência e consequentemente, a doença bacilífera é maior, aumentando a possibilidade de confirmação do diagnóstico bacteriológico. Mesmo comparando com a positividade dos exames em adolescentes e adultos, que é em torno de 60 % para baciloscopia e 80 % para cultura (7), a positividade neste estudo foi superior. Outro ponto a ser destacado é que aproximadamente dois terços dos pacientes já tinham realizado ao menos um tratamento antituberculose anterior, fato que pode ter contribuído para uma maior preocupação em investir na obtenção de amostras de materiais com maior qualidade, propiciando o isolamento da micobactéria em um maior número de casos.

Outro fator que pode ter contribuído para a alta taxa de isolamento microbiológico foi que 181 casos eram TBDR. A taxa de positividade dos exames no grupo de pacientes com TBDR foi superior aos demais pacientes notificados no SITETB por outros motivos. Sendo que as taxas de baciloscopia para BAAR foi de aproximadamente 75 % e da cultura para *Mycobacterium tuberculosis* de 90 % dos casos. Estes achados são superiores aos descritos em estudo retrospectivo realizado com 145 pacientes menores de 18 anos com TB susceptível a fármacos de primeira linha, no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Os autores identificaram positividade de baciloscopia e cultura de 37,5 % e 65,8 %, respectivamente (43). Essas diferenças entre os estudos devem-se possivelmente, ao fato de que a quase totalidade dos pacientes do grupo resistente constituir-se de adolescentes acima de 10 anos e, portanto, apresentavam características clínicas da doença tuberculosa semelhantes à de adultos. Enquanto, que o estudo realizado em Campinas, aproximadamente 62 % dos casos constituíam-se de crianças abaixo de 10 anos, nas quais, a característica paucibacilar é predominante.

Sempre que se presume um diagnóstico de TB ou TBDR, principalmente quando necessário o uso de esquema terapêutico especial, deve-se investir exaustivamente na coleta de amostras microbiológicas para garantir a confirmação bacteriológica, possibilitando a realização do teste de sensibilidade aos fármacos, que será útil na orientação da prescrição de fármacos de segunda linha.

Em todos os casos notificados nos anos de 2011 a 2016 no SITETB com idade inferior a 19 anos realizou-se a testagem para o HIV. Esta ação atende a recomendação do MS do Brasil, que indica a realização do exame, preferencialmente, o teste rápido amplamente disponível na atenção primária, o mais precocemente possível, para toda pessoa com diagnóstico de TB independente

se indicado esquema básico ou esquema terapêutico especial. Dessa forma, a identificação precoce da infecção pelo HIV em pacientes com TB tem impacto na evolução clínica da doença possibilitando o tratamento da coinfeção precocemente e a observação mais detalhada para possíveis desfechos desfavoráveis que são mais frequentes nessa população (44). Nesta pesquisa, evidenciou-se que o percentual de coinfeção no grupo de eventos adversos foi de 24,19 %, quase o dobro da taxa de incidência no Brasil que é de 13 % (1) demonstrando que o manejo de ambas as doenças requer atenção particular, visto as possibilidades de evoluções para desfechos desfavoráveis como falência, resistência necessitando o uso de esquemas especiais para esta população, além do risco de evolução para óbitos.

Neste estudo encontrou-se mediana de 4 drogas na composição dos esquemas especiais com mediana de duração de tratamento de aproximadamente 12 meses. No Brasil, recomenda-se para tratamento da TB susceptível a fármacos de primeira linha em crianças e adolescentes acima de 10 anos, a utilização de 4 drogas na fase intensiva e 2 drogas na manutenção por um período total de tratamento de 6 meses. Enquanto na abordagem da TBDR os esquemas devem conter na sua composição terapêutica de 3 a 4 droga ativas, a fase de manutenção a ser realizada de 18 a 24 meses ou com até obtenção de 3 culturas negativas (7). Portanto, pode-se afirmar que os resultados encontrados nesta pesquisa estão de acordo com a recomendação nacional atual. Porém, não foi possível a análise detalhada dos esquemas específicos de resistência, devido a falta de padronização e variedade na forma de registro dos esquemas no SITETB.

A prevalência em crianças e adolescentes, no período estudado, em uso de esquema básico que necessitaram de esquema especial pela presença de eventos adversos foi de 0,18 % em relação ao número total de notificações do SINAN. Um artigo de revisão publicado por Cruz e Starke em 2019 apresentaram o monitoramento e o papel dos medicamentos no tratamento da TB na infância, descrevendo que crianças toleram muito bem a terapêutica com poucos eventos adversos (45). De todos que utilizaram o esquema especial aproximadamente 32 % dos casos apresentaram algum efeito colateral, frequência maior que se comparada com a do esquema básico. Os eventos adversos observados foram: dor articular, reações alérgicas, náuseas e vômitos, intolerância gastrointestinal, alteração visual e alteração auditiva, todos relatados em frequência reduzida.

Pediatras e profissionais que assistem crianças têm uma preocupação adicional com alguns antibióticos como as fluoroquinolonas. Em um artigo de revisão publicado em 2019, Khurana e Dhingra descreveram que historicamente o uso de quinolonas tem sido evitado em crianças devido à associação a artropatias, porém, dados disponíveis não mostram evidência de tais efeitos mesmo em crianças que utilizaram regimes mais longos (46). Neste estudo, aproximadamente 21 % dos pacientes apresentaram evento adverso como dor articular e estes utilizaram quinolona. Porém não foi possível avaliar esse evento adverso em relação a gravidade, sequelas e associações aos desfechos desfavoráveis. Sugere-se estudos com desenhos específicos para responder a estes questionamentos, assim como a necessidade de novas drogas alternativas para o tratamento de crianças e adolescentes que necessite esquema terapêutico especial para TB.

Não se observou evento adverso como alteração visual na faixa etária abaixo de 10 anos associado ao uso de etambutol. Estes são resultados relevantes, pois, muitos profissionais têm receio em prescrever etambutol pelo risco da ocorrência de neurite óptica, particularmente, em crianças menores de 10 anos. A neurite é incomum em adultos com função renal preservada e extremamente rara em crianças, com estimativa de 0,05 %, visto a metabolização mais rápida do fármaco nesta população (47). A OMS recomendou em 2006 o uso do etambutol em todas as faixas etárias, mesmo naquelas crianças em que a avaliação de possíveis efeitos colaterais visuais possa a ser prejudicada devido a baixa idade (48).

No Brasil, o TDO é uma estratégia importante para vincular o indivíduo aos cuidados e ao serviço de saúde. Também pode facilitar a identificação de dificuldades enfrentadas pelos pacientes e possibilitar a intervenção oportuna (7). Neste estudo, apesar de a população fazer uso de esquemas especiais, quer por resistência às drogas, presença de eventos adversos ou comorbidades, observou-se que em apenas aproximadamente 58 % dos casos foi descrita esta modalidade de tratamento. Quando se analisou isoladamente os casos de TBDR, verificou-se que um discreto acréscimo nesse percentual, para 67 % dos casos. Observa-se provavelmente uma maior preocupação em realizar esta modalidade no grupo de pacientes notificados por resistência confirmada ou presumida ao esquema básico, decorrente da tentativa de garantir a completude do tratamento. O TDO também permite a verificação de eventos adversos mais precocemente possibilitando minimizar os desfechos desfavoráveis proporcionando a interrupção do ciclo da

transmissão da TB. Sabe-se que pacientes em situações de vulnerabilidade social estão associados a maiores taxas de perda de seguimento. Implantar estratégias que assegurem o acesso ao tratamento antituberculose ajuda romper fatores que contribuem para a manutenção da doença.

Nesta pesquisa, somente 12 % dos casos apresentaram registro da avaliação dos seus contatos. Este fato é preocupante visto que neste banco de dados estão notificados pacientes que utilizavam terapêutica especial e, mesmo assim, não apresentaram seus contatos investigados. Porém, ressalta-se a possibilidade do não preenchimento ou atualização das informações no banco SITETB, talvez, não refletindo a ausência de investigação de contatos dos casos TB que utilizaram esquemas especiais. A importância da avaliação dos contatos consiste na detecção de pacientes com doença ativa ou infecção latente tuberculosa (ILTB). Um estudo de coorte publicado por Trauer e colaboradores em 2016 analisou contatos próximos de pacientes com TB ativa em uma região da Austrália no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2013. Os autores observaram um de 5 % a 15 % das pessoas com ILTB desenvolveriam doença tuberculose ativa em 2 a 5 anos após exposição. O risco de desenvolver a TB ativa era maior nos primeiros 5 meses após a infecção e ainda maior no grupo de crianças menores de 5 anos, podendo chegar a até um risco estimado de 56 % de probabilidade de adoecer. Os autores concluíram que o risco de desenvolver doença ativa após infecção é superior às estimativas anteriores (49). Nesta pesquisa, outro resultado relevante é que aproximadamente 15 % dos pacientes notificados no banco SITETB eram considerados contatos de pacientes com TB. Este fato exemplifica a importância de investigação de contatos e instituição do tratamento da ILTB oportunamente, evitando a progressão para TB ativa.

Independentemente do motivo de inserção no banco SITETB, os desfechos desfavoráveis foram mais frequentes em pacientes de cor/raça preta e parda. Assim como, mencionado no estudo epidemiológico de Basta e colaboradores que analisaram de forma descritiva as variáveis sexo, faixa etária, zona de residência, exames utilizados para o diagnóstico, forma clínica, TDO e situação de encerramento, conforme a cor/raça. Estes autores avaliaram 6.962 casos novos de TB no período de 2001 a 2009 notificados em Mato Grosso no Brasil. Nesta análise, os pacientes doentes com idade de 20 a 44 anos (OR = 13,3; IC 95 % 1,9 a 96,8), do sexo masculino (OR = 1,6; IC 95 % 1,1;2,3) e de cor/raça preta/parda (OR = 2,5;

IC 95 % 1,0 a 6,3) mostraram associação com perda de seguimento do tratamento (50). Deve-se considerar que a associação de cor/ raça com desfechos desfavoráveis, provavelmente, tenha influência de outros fatores sociais associados como: condições socioeconômicas, escolaridade e acessibilidade aos serviços de saúde em tempo oportuno (51).

A taxa de perda de seguimento encontrada nas crianças e adolescentes que utilizaram esquemas especiais, foi de aproximadamente 15 %. Essa taxa foi similar a observada com a utilização de esquema básico, que em 2016 foi de 10 % (7). Porém, ambas são superiores a taxa aceitável pela OMS, que seria de até 5 % (1). Estes dados, sugerem que o país deve reforçar a atenção em políticas de apoio a populações vulneráveis. Pois, dificuldades de acessibilidade a serviços de saúde pode prejudicar diagnóstico precoce e manutenção do tratamento, contribuindo para aumentar a perda de seguimento.

Conforme o boletim epidemiológico brasileiro de 2015, avaliando-se os casos notificados de TB resistentes no ano de 2012 a taxa de mortalidade foi de 10,6 % (52). Nesta casuística, a taxa de letalidade em decorrência da doença foi de aproximadamente 3 %. Portanto, pode-se inferir que crianças e adolescentes apresentam desfechos mais favoráveis, mesmo quando utilizaram esquemas terapêuticos especiais por resistência aos fármacos, eventos adversos ou comorbidades. Fato também observado em estudo de coorte retrospectiva realizado no Quênia, em que foram avaliados os fatores de risco para mortalidade durante o tratamento antituberculose de 23.753 crianças e adolescentes abaixo de 15 anos entre os anos de 2013 e 2015. Os autores obtiveram taxas de mortalidade de 4 % com 1052 óbitos (53).

Segundo estimativas da publicação de Sharma e colaboradores em 2017, pacientes com TBDR ou aqueles que vivem com HIV apresentam desfechos piores quando comparados aos pacientes com TB susceptível à fármacos de primeira linha (54). Entretanto, esse estudo apresentou taxa de 71,64 % de desfecho favorável, demonstrando que mesmo quando se utiliza esquemas de segunda linha, a população pediátrica tende a apresentar sucesso terapêutico superior aos adultos. Esse resultado está em consonância com o estudo de Chiang e colaboradores que consistiu em uma coorte retrospectiva com crianças e adolescentes de 0 a 18 anos que receberam o tratamento para TBDR no Hospital de Doenças Pediátricas de Kyiv

na Ucrânia, que obtiveram taxas ainda melhores, com 90 % de sucesso terapêutico (55).

De acordo com relatório da OMS em 2016, o Brasil diagnosticou 63 % dos casos de TBDR estimados para 2015, valor superior à estimativa de 40 % do ano anterior (8). No mesmo ano, o SITETB apresentou 752 notificações de casos novos de TBDR (56). Neste estudo, os pacientes que apresentavam resistência confirmada ou presumida ao esquema especial corresponderam a dois terços das notificações representando uma prevalência de 0,51 % do número total de casos notificados no SINAN no mesmo período. No ano de 2014, comparado ao anterior, observou-se um incremento no número de notificações por resistência de 77 %. Pode-se associar à este resultado, o fato que em 2014, passou-se a disponibilizar na rede saúde pública nacional, o teste rápido molecular Xpert® MTB/RIF (57). Este exame possibilita a identificação do *Mycobacterium tuberculosis* e também a detecção de resistência à rifampicina, auxiliando as decisões terapêuticas para indicação de tratamento especial com consequente notificação no banco SITETB.

Analisando-se exclusivamente os casos notificados pela resistência confirmada ou presumida ao esquema terapêutico básico, a distribuição entre os sexos foi similar e 95,58 % apresentavam idade superior a 10 anos. Achados semelhantes estão descritos em uma coorte retrospectiva chinesa que avaliou dados clínicos e epidemiológicos de crianças e adolescentes com TBDR provenientes de 36 instituições de prevenção e controle de TB na província de Shandong, entre os anos de 2006 a 2015. Dos 784 pacientes, 76 % apresentavam idade de 15 a 18 anos e apenas 11 % apresentavam idade inferior a 13 anos (58).

Em condições ideais antes de iniciar-se o esquema terapêutico proposto, recomenda-se, solicitar o teste de sensibilidade. Quando este teste não estiver disponível, o esquema especial deverá basear-se no resultado de exame do caso índice (59,60). No presente grupo, a taxa de resistência confirmada por teste de sensibilidade aos fármacos ou teste rápido molecular (Xpert® MTB/RIF) foi de aproximadamente 88 %. Este resultado demonstra a importância da solicitação e viabilização destes exames, pois, muitos casos de TB já apresentam perda de seguimento ou tratamentos falhados acarretando resistência adquirida. O teste de suscetibilidade aos fármacos, também, possibilita a detecção precoce de pacientes que se infectaram com cepas resistentes, como observado neste grupo em que aproximadamente 20 % eram classificados como resistência primária. Alguns países

são considerados de alta prevalência de doença resistente, como países da Europa Oriental e algumas partes da extinta União Soviética, em que a TBDR é responsável por mais de 15 % dos casos (61). Portanto, sempre que crianças e adolescentes apresentarem contato com caso índice de TBDR, ou casos com evolução desfavorável da TB ativa ou falha de seu tratamento, deve lembrar-se da possibilidade de infecção por cepas resistentes e procurar intensificar a investigação.

Neste estudo, verificou-se que aproximadamente 60 % dos pacientes apresentavam o padrão de multirresistência (resistência no mínimo a rifampicina e isoniazida), resistência extensiva em 1 % e 19 casos foram considerados como resistência presumida. Dados semelhantes em relação à resistência foi verificado em um estudo multicêntrico italiano realizado por Galli e colaboradores, que analisou dados de 4234 crianças provenientes de 27 unidades de saúde no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2012. Das 554 crianças analisadas que apresentavam TB ativa, 481 eram TB pulmonar e cepas resistentes do bacilo foram identificadas em 39 (7 %) crianças. Destas, 10 (25,9 %) eram TBDR, 1 (2,6 %) com resistência extensiva e 8 (20,51 %) pacientes apresentavam sua resistência ao esquema habitual presumida por serem contatos com caso índice que apresentava TB resistente aos medicamentos (62). Acredita-se que uma parcela significativa de crianças e adolescentes ainda não estão sendo diagnosticadas e tratadas oportunamente.

A apresentação pulmonar da doença foi a mais frequente (92,27 %) no grupo de pacientes com resistência aos fármacos de primeira linha, e considerando que a maioria apresentava idade superior a 10 anos, este dado demonstra a tendência dos adolescentes a apresentar doença pulmonar semelhante aos adultos. Atualmente, a OMS classifica a TBDR como doença grave quando presente em crianças com idade inferior a 15 anos, forma pulmonar bilateral cavitária ou extrapulmonares que não ganglionares periféricas, crianças com presença desnutrição grave e imunossupressão avançada (1). No grupo de casos notificados por presença de resistência confirmada ou presumida, a forma cavitária bilateral esteve presente em 80 casos (45,98 %), provavelmente, fato decorrente da faixa etária superior na maioria dos casos descritos neste grupo. Ressalta-se, também, a possibilidade de apresentação da doença com maior gravidade neste grupo, visto,

muitos pacientes já terem experimentado tratamentos anteriores sem sucesso terapêutico.

No grupo de TBDR mais da metade dos pacientes já haviam realizado ao menos um tratamento antituberculose, o que pode ter contribuído para a ocorrência de casos como o exemplo relatado a seguir: paciente feminina 18 anos, analfabeta, desempregada, usuária de drogas ilícitas, asmática e estava gestante com registro de 5 tratamentos prévios. Este caso demonstra as condições de vulnerabilidade social em que muitos pacientes estão inseridos, assim como, a importância da elaboração de políticas públicas que atendam estas demandas sociais visando melhorar a adesão e consequente reflexo em sucesso terapêutico. Em 2014 a OMS elaborou a “Estratégia pelo Fim da TB”, na qual o Brasil foi o principal proponente. Esta estratégia tem como meta “Um mundo livre da TB: zero morte, adoecimento e sofrimento”, e por objetivo, o fim da epidemia global da doença até 2035 (63). Para alcance da meta um dos pilares consiste na proteção social, redução da pobreza e ações direcionadas aos determinantes da TB, visando melhorar os indicadores de fragilidade social e econômica.

Neste estudo o grupo de pacientes com TBDR utilizou mediana de 5 drogas na composição dos esquemas terapêuticos, a quase totalidade recebeu medicação injetável com mediana de duração do tratamento de aproximadamente 14 meses. A recomendação do MS indica esquemas padronizados para os perfis de resistência mais frequentemente identificados, com duração de tratamento de 12 a 18 meses a depender do esquema. A padronização visa facilitar o manejo dos casos, operacionalizar a distribuição e o uso racional dos medicamentos (7). A OMS atualmente, recomenda que a duração da terapêutica em crianças dependerá do órgão acometido e da gravidade; assim as consideradas não graves poderiam ser tratadas por 9 a 12 meses e enquanto que, doenças graves por 12 a 18 meses (1). Considerando os resultados analisados, pode-se concluir que o número de drogas e a média de duração estão de acordo com as recomendações atuais da OMS.

Avaliando-se as informações de uso de medicação injetável como aminoglicosídeos e capreomicina, observou-se, neste estudo, uma taxa de utilização de 90 %. O estudo multicêntrico italiano de Galli e colaboradores apresentou taxas de 60 % de uso de medicações injetáveis (62). Esses resultados não refletem as atuais recomendações pela OMS que prioriza regimes terapêuticos com formulações “amigas” e livres de injetáveis (1). Este cenário tem possibilidade de mudança, uma

vez que, a Agência Nacional de Vigilância (ANVISA) aprovou o uso de novas medicações orais, como bedaquilina no Brasil em fevereiro de 2019. Brevemente esta droga passará a compor esquema terapêutico de TBDR (64).

Aproximadamente um terço dos casos do grupo resistência ao esquema terapêutico apresentou evento adverso a terapêutica utilizada. Pode-se justificar este resultado, possivelmente, pelo uso de número maior de drogas e período mais prologado da terapia, contribuindo para acarretar mais risco de toxicidade. Apesar do número de efeitos colaterais relatados, a maioria foi notificada como leve e não necessitaram da interrupção do esquema especial. O evento adverso mais prevalente foi a dor articular, sendo que aproximadamente 74 % utilizaram alguma quinolona na composição do esquema terapêutico. Alguns especialistas têm cautela no uso de quinolonas, pois podem estar associadas a artralgia (65).

No grupo de pacientes notificados pela presença de resistência ao esquema básico, pode-se observar que pacientes sem comorbidades apresentaram com maior frequência desfechos positivos em relação aos pacientes com doenças prévias. Resultado previsível, pois, a presença de enfermidade anterior ao diagnóstico de TB, pode contribuir para dificultar a adesão a terapêutica antituberculose, possibilitar interações medicamentosas entre os mais diferentes fármacos, ocasionar mais eventos adversos e, conseqüentemente, contribuir para desfechos menos favoráveis. Adicionalmente, pode-se considerar a possibilidade de a doença prévia comprometer a evolução da TB, como ocorre por exemplo, com as doenças que cursam com imunossupressão.

Estudos retrospectivos descrevem que aproximadamente 95 % das crianças que receberam terapia de primeira linha não apresentarão eventos adversos graves (66,67). Neste estudo, a taxa de prevalência de pacientes que necessitaram de esquema especial devido a eventos adversos ao esquema básico também foi baixa, correspondendo a 0,18 % das notificações no banco SINAN no período analisado.

Algumas drogas antituberculose apresentam hepatotoxicidade, que pode ser potencializada pelas interações medicamentosas, presença de doença subjacente ou hábitos e estilos de vida como abuso de substâncias como álcool ou drogas ilícitas. Alguns pacientes podem apresentar elevação assintomática das enzimas hepáticas na fase intensiva do tratamento da TB, sem alteração clínica e sem necessidade de interrupção ou alteração do esquema básico (7). Esse fato foi observado em um estudo que avaliou 277 crianças que receberam tratamento

profilático para TB no Hospital Universitário Karolinska em Estocolmo na Suécia, que identificou que 40 % das crianças que receberam isoniazida apresentaram um aumento transitório e assintomático das transaminases hepáticas, não implicando em alteração do esquema terapêutico proposto (68). Entretanto, em alguns casos os valores de alteração das enzimas hepáticas ou manifestações como icterícia indicarão a interrupção do tratamento, necessitando a adequação da terapêutica (7). Embora, o risco de hepatotoxicidade para a população pediátrica seja considerado reduzido, a identificação precoce e interrupção do tratamento da medicação aumenta a probabilidade de recuperação da função hepática rápida e completa (45). Neste estudo, observou-se que o evento adverso ao esquema básico que mais motivou as notificações no SITETB foi a hepatotoxicidade. Resultado em consonância com a literatura, provavelmente, decorrente da média de idade de 15 anos, faixa etária, que tende a apresentar características da doença e possibilidade de eventos adversos semelhantes à população adulta.

No grupo de casos notificados no SITETB pela presença de eventos adversos, atenta-se para o fato que em apenas 15 casos realizou-se o exame de cultura para *M. Tuberculosis*. A cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura pode aumentar em até 30 % o diagnóstico bacteriológico da doença (7). Considerado exame padrão-ouro para o diagnóstico de TB, percebe-se a necessidade de sensibilizar o profissional de saúde para importância da solicitação e garantia de realização do exame. Atualmente no Brasil, recomenda-se a cultura em todo caso de TB, independente do resultado da baciloscopia, podendo ser realizada em meio sólido ou líquido em conformidade com a disponibilidade local. Deve-se também realizá-la em todos os casos com diagnóstico de TB por meio de teste rápido molecular, e naqueles que apresentem teste rápido molecular negativo, porém, com persistência do quadro clínico (7).

Os pacientes do grupo evento adverso utilizaram de 2 a 6 drogas (mediana 3), com mediana de duração de aproximadamente 8 meses. Aproximadamente metade dos pacientes apresentaram em seu esquema terapêutico especial alguma droga injetável, visto, a dificuldade de disponibilização de formulações “amigas” com melhor tolerabilidade e palatabilidade para as crianças. As recomendações da OMS em 2018 orientam, sempre que possível, elaborar um esquema terapêutico livre de injetáveis, como aminoglicosídeos, particularmente nas crianças com menor idade e

aquelas com doença leve, devido a ototoxicidade e ao potencial impacto na aquisição da linguagem e comprometimento futuro da aprendizagem escolar (1).

Após a introdução do esquema especial no grupo notificado no SITETB por eventos adversos aproximadamente metade dos pacientes apresentaram efeitos colaterais. Porém, estes foram descritos como leves e não necessitaram de interrupção do tratamento especial. Os eventos mais frequentes constituíram-se em reações alérgicas e intolerância gastrointestinal, assim como descrito por Cruz e colaboradores (45).

Analisando-se os desfechos do presente grupo de eventos adversos, observou-se uma maior frequência de pacientes não infectados pelo HIV com desfecho positivo em relação aos infectados, com significância estatística ($p=0,020$). A coinfeção TB-HIV, implicará na condução da terapêutica, visto, as interações medicamentosas entre terapia antirretroviral e fármacos antituberculose, falta de dados de segurança e eficácia, assim como, a disponibilização da terapia preventiva da ILTB. Esses fatores contribuem diretamente para que a TB configure a principal causa de mortes entre pessoas vivendo com HIV, incluindo crianças e adolescentes (69). Por outro lado, um estudo no Cazaquistão em 2013, demonstrou que embora os fatores de risco para o HIV e TB estejam sobrepostos, ter HIV não foi considerado um fator de risco para o desenvolvimento de TBDR, avaliando-se os devidos aspectos socioeconômicos (70). Independentemente dos fatores envolvidos, sabe-se que a abordagem terapêutica de pacientes coinfectados é um desafio único, pois, muitos eventos são compartilhados entre as duas terapêuticas. Portanto, torna-se difícil a atribuição de um efeito colateral a determinada droga. Visto, as possíveis interações medicamentosas dos fármacos antituberculose com classes específicas como os IP, ITRNN, e os inibidores de integrase (II) (71). Estudos também observaram que crianças vivendo com HIV/AIDS e em tratamento para TB apresentaram concentrações séricas reduzidas das medicações antituberculose (72,73). Sugere-se, que estes pacientes poderiam beneficiar-se, por exemplo, com o monitoramento das concentrações séricas das drogas, visando a completude e eficácia do tratamento.

A presença de doença prévia ou condição de risco associada ao diagnóstico da TB foi responsável por 0,07 % das notificações no SITETB em relação ao número de casos notificados no SINAN no período analisado. A doença que mais motivou a notificação no SITETB foi a presença de HIV/AIDS que esteve presente em quase a

metade dos casos no grupo comorbidade. O uso de terapia antirretroviral (TARV) que contenha fármacos como inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN) e/ ou inibidores de protease (IP) impossibilita o uso concomitante de rifampicina, devido ao potencial de interações medicamentosas entre TARV e algumas rifamicinas e pela presença de reações paradoxais que podem ser interpretadas como piora clínica. Assim, nesta população deve-se utilizar no esquema terapêutico antituberculose a droga rifabutina (74). A impossibilidade de utilizar doses fixas combinadas dos fármacos, torna necessária a adição de uma rifamicina diferente, caracterizando a composição de um esquema especial e constituindo em uma indicação para notificação no banco SITETB.

Semelhante ao resultado obtido no grupo de eventos adversos, nos casos notificados pela presença de comorbidade, verificou-se a utilização mediana de 4 drogas para compor o esquema terapêutico especial. Provavelmente, obteve-se este resultado por tratar-se de casos de TB susceptível às drogas de primeira linha, requerendo menor números de drogas para compor o esquema terapêutico. Assim, a indicação de um esquema especial, decorre apenas pela presença de comorbidade prévia.

Observa-se que após o uso de esquema especial apenas 4 casos apresentaram eventos adversos como intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, alteração visual e hematológica, demonstrando mais uma vez que crianças e adolescentes conseguem tolerar melhores esquemas especiais.

Como principal limitação do estudo pode-se verificar que por se tratar de um estudo transversal com dados secundários de banco nacional, é possível que algumas informações não estivessem presentes ou não tenham sido atualizadas oportunamente interferindo, na qualidade de alguns resultados obtidos. Assim como, a falta de uniformização de alguns registros também ocasionou dificuldades na interpretação de determinados resultados como: os principais esquemas utilizados, variável de ganho peso e realização de tratamento prévio.

Este estudo contribuiu para avaliar aspectos importantes referentes a abordagem terapêutica com esquemas especiais antituberculose na população de crianças e adolescentes. Pode-se compreender características demográficas, clínicas, indicações de esquemas terapêuticos e eventos adversos às drogas utilizadas nesta população.

A TB na infância tem sido ao longo dos anos negligenciada. Esta constatação contribui, ainda na atualidade, para expressivas taxas de morbimortalidade na faixa etária pediátrica. Estudos que retratem dados clínicos e epidemiológicos, assim como aqueles que possibilitem a identificação de fatores influenciadores no sucesso terapêutico da doença são de grande importância, pois possibilitam o conhecimento da realidade nos quais estas crianças e adolescentes estão inseridos. Estas pesquisas podem contribuir para a elaboração de políticas públicas que visem assegurar a melhoria do atendimento destes pacientes que, inúmeras vezes, convivem em situações de vulnerabilidade social diariamente.

Destaca-se a importância do conhecimento referente ao uso de esquemas especiais na população de crianças e adolescentes, visto a carência de estudos na literatura que abordam este tema. Conhecer as principais indicações de esquemas especiais antituberculose, eventos adversos e evolução clínica de crianças e adolescentes que utilizam terapêutica especial contribuirá sobremaneira na elaboração de estratégias de manejo clínico destes pacientes.

6 CONCLUSÕES

Durante o período de 2011 a 2016, ocorreu uma baixa prevalência de crianças e adolescentes que necessitaram a utilização de esquema terapêutico especial.

A distribuição entre os sexos foi similar, a maioria dos pacientes era composta por adolescentes e a apresentação clínica pulmonar foi a predominante.

Os motivos de notificações no banco SITETB em ordem decrescente foram: resistência confirmada ou presumida ao esquema básico, presença de eventos adversos, comorbidade ou condição de risco associada anterior ao diagnóstico de TB.

A positividade da baciloscopia para BAAR e cultura foi superior às descritas na revisão bibliográfica realizada.

O perfil de resistência mais comum foi o de resistência adquirida, com multirresistência, seguido de resistência à rifampicina e monorresistência.

Em geral o esquema especial foi composto por 4 drogas, com duração mediana de 12 meses e parcela significativa dos pacientes utilizou alguma droga injetável.

Os eventos adversos após o uso de esquemas especiais foram infrequentes e a maioria transitória.

Dois terços dos pacientes apresentaram desfechos favoráveis, porém ainda com uma alta taxa de perda de seguimento.

REFERÊNCIAS

- 1 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2018**. Geneva, 2018. Disponível em: < https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 05 jan. 2019.

- 2 STARKE, J. R. Mortality in childhood tuberculosis: has there been progress? **The Lancet Infectious Diseases**, v.17, p. 239-41, dez. 2017. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30474-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30474-1)>. Acesso em: 20 out. 2018.

- 3 DJOUAHRA, A. M. et al. The difficulties of childhood tuberculosis diagnosis. **International Journal of Mycobacteriology**, v.5, p.10-11, 2016. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.11.023> >. Acesso em: jul. 2017.

- 4 JENKINS, H. E. et al. Incidence of Multidrug-resistant Tuberculosis Disease in Children: Systematic Review and Global Estimatives. **Lancet**, v. 383, n. 9928, p. 1572-79, maio. 2014. Disponível em:< [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1) >. Acesso em: 30. mar. 2018.

- 5 ORTBLAD, K. F. et al. Stopping tuberculosis: a biosocial model for sustainable development. **The Lancet**, v. 386, n.10010, p. 2354-62, 2015. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00324-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00324-4) >. Acesso em: 15. jan. 2018.

- 6 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília, DF, 2011. Disponível em: < http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf >. Acesso em: 8 ago. 2017.

- 7 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. **Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. 2.ed. Brasília, DF, 2019. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/28/manual-recomendacoes.pdf> >. Acesso em: 30 mar. 2019.

- 8 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2016**. Geneva, 2018. Disponível em: < <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js23098en/>>. Acesso em: 10 nov. 2017.

9 BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Tratamento Especiais de Tuberculose: SITETB**. Disponível em: < <http://sitetb.saude.gov.br/>>. Acesso em: 05 jul. 2017.

10 ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Tuberculosis em las Américas 2018**. Washington, D.C, 2018. Disponível em: < <http://www.actbistas.org/wp-content/uploads/2018/09/La-tuberculosis-en-las-americas-2018-Version-final.pdf> >. Acesso em: 20 dez. 2018

11 CAMINERO, J. A.; VAN DEUN, A.; MONEDERO, I. **Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis**. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Paris, 2013.

12 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2017**. Geneva, 2018. Disponível em: < https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2018.

13 THE SENTINEL PROJECT FOR PEDIATRIC DRUG-RESISTENT TUBERCULOSIS. **Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide**. 4 ed. Boston, 2018. Disponível em : < http://www.stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/assets/documents/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf >. Acesso em: 10 fev. 2019.

14 MARAIS, B. J.; GIE, R.P.; HESSELING, A.C.; et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. **Pediatrics**, v.118, n.5, p. 1350-59, 2006. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079536> >. Acesso em: 10 mar. 2018.

15 SANT'ANNA, C.C -. Diagnóstico da tuberculose na infância e na adolescência. **Pulmão RJ**, v. 21, n.1, p. 60-64, 2012. Disponível em: < http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/sopterj_redesign_2017/revista/2012/n_01/14.pdf> Acesso em: 15 mar. 2018.

16 SANT'ANNA, C.C. et al. Pulmonary tuberculosis in adolescents: radiographic features. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.13, n. 12, p. 1566-8, 2009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19919779>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

17 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes**. Brasília, DF, 2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

18 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children**. 2 ed. Geneva, 2014. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

19 ZAR, H. J.; CONNELL, T. G.; NICOL, M. P. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: new advances. **Exp Rev Anti-infect Therapy**, v.8, p.277-88, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20192682>>. Acesso em: 30 jan. 2018.

20 NICOL, M. P.; ZAR, H. J. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. **Pediatric Resp Rev**, v. 12, p. 12-16, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3052970>>. Acesso em: 30 jan. 2018.

21 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Policy update: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children**. Geneva, 2013. Disponível em: <apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2018.

22 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual técnico para o controle da tuberculose**. Brasília, DF, 2002. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_controle_tuberculose_ca_b6.pdf>. Acesso em: 8 ago. 2017.

23 SANT'ANNA, C.C. et al. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.10, n.4, p.463-5, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16602415>>. Acesso em: 30 jan. 2018.

24 PEDROZO, C. et al. Eficácia do sistema de pontuação, preconizado pelo Ministério da Saúde, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes infectados ou não pelo HIV. **J Bras Pneumol**, v.36, n.1, p. 92-8, 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000100015>. Acesso em: 8 mar. 2018.

25 CARVALHO, A. C. et al. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. **J Bras Pneumol**, v. 44, n. 2, p.134-44, 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791553>>. Acesso em: 10 set. 2018.

26 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidance for national tuberculosis programs in the management of tuberculosis in children**. Geneva, 2006. Disponível em: < https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43404/9241593997_eng.pdf > . Acesso em: 15 ago. 2017.

27 SCHAAF, H. S. et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. **Archives of Disease in Childhood**, v.90, p. 614-8, 2005. Disponível em: < <https://adc.bmj.com/content/90/6/614>>. Acesso em: 20 jul. 2017.

28 LOBATO, M. N.; JEREB, J. A.; SATRKE, J. R. Unintended consequences: mandatory tuberculin skin testing and severe isoniazid hepatotoxicity. **Pediatrics**, v.121, p. 1732-33, 2008. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474531>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

29 TORTAJADA, C. et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.9, n. 3, p. 276-8, 2005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15786890>> . Acesso em: 10 ago. 2017.

30 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. American Thoracic Society. **Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003**. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 52, n. 31, p. 735-9, 2003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904741>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

31 BURMAN, W. J.; JONES, B. E. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 164, n.1, p. 7-12, 2001. Disponível em: < <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.164.1.2101133> >. Acesso em: 7 ago. 2018.

32 NACHMAN, S. et al. Towards early inclusion of children in tuberculosis drugs trials: a consensus statement. **Lancet Infect Dis**, v.15, p. 711-20, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957923>>. Acesso em: 19 jul. 2017.

33 TAJFAR, S.; et al. The first insight into genetic diversity *Mycobacterium tuberculosis* complex in Albania, obtained by multilocus variable- number on in tandem-repetition and Spoligotyping reveals the presence of beijing multidrug-resistant isolates. **J Clin Microbiology**, v. 47, n. 5, p. 1581-84, 2009. Disponível em: < <https://jcm.asm.org/content/47/5/1581>>. Acesso em: 10 ago. 2017.

34 AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Tuberculosis. In: KIMBERLIN, D. W. et al. **Red Book: Report of the committee on Infectious Diseases**. 31 ed. 2018. p. 829-853.

35 SEDDON, J. A. et al. High success rate of treatment in children treated by multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. **Thorax**, v. 69, n.5, p. 458-64, 2014. Disponível em : < <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/69/5/458.full.pdf>>. Acesso em: 18 ago. 2017.

36 ETTEHAD, D. et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v.12, n.6, p. 449-56, 2012. Disponível em : < [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS1473-3099\(12\)70033-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS1473-3099(12)70033-6/fulltext)>. Acesso em : 20 ago. 2018.

37 DHEDA, K. et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 5, p. 291-360, 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28344011>>. Acesso em: 10 set. 2018.

38 MARAIS, B. J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.8, n. 4, p. 392-402, 2004. Disponível em: < <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2004/00000008/00000004/art00002>>. Acesso em: 10 ago. 2017.

39 MORABIA, A. Snippets from the past: cohort analysis of disease rates—another piece in a seemingly still incomplete puzzle. **American journal of epidemiology**, v.180, n.2, p. 189-96, 2014. Disponível em: < <https://academic.oup.com/aje/article/180/2/189/2739223>> . Acesso em 10 fev. 2019.

40 MATHAD, J. S.; GUPTA, A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. **Clinical infectious diseases**, v. 55, n. 11, p. 1532-49, 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/55/11/1532/369212>>. Acesso em 10 fev. 2019.

41 RENDELL, N.L. et al. Risk of tuberculosis during pregnancy in Mongolia, a high incidence setting with low HIV prevalence. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 20, n. 12, p. 1615-20, 2016. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/contentone/iuatld/ijtld/2016/00000020/00000012/art00010>>. Acesso em: 10 fev. 2019.

42 ZAR, H. J. et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. **The Lancet**, v. 365, n. 9454, p. 130-4, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639294>>. Acesso em: 17 ago.2017.

43 CANO, A. P. G. et al. Tuberculosis in Pediatric Patients: How has The Diagnosis Been Made? **Rev Paul Pediatric**, v. 35, n.2, p. 165-70, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496715/pdf/0103-0582-rpp-2017-35-2-00004.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

44 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV**. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília, DF, 2013. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_infeccao_hiv.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2018.

45 CRUZ, A. T.; STARKE, J. R. Monitoring Treatment of Childhood Tuberculosis and the Role of Therapeutic Drug Monitoring. **The Indian Journal of Pediatrics**, p. 1-8, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12098-019-02882-y>>. Acesso em: 10 mar. 2019.

46 KHURANA, A. K.; DHINGRA, B. What is New in Management of Pediatric Tuberculosis? **Indian pediatrics**, v. 56, s. 3, p. 213-20, 2019. Disponível em: <<https://www.indianpediatrics.net/mar2019/213.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2019.

47 DONALD, P.R. et al. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v.10, n.12, p. 1318-30, 2006. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2006/00000010/00000012/art00004#trendmd-suggestions>>. Acesso em: 2 jan. 2019.

48 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children.** Geneva, 2006. Disponível em: < https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69366/WHO_HTM_TB_2006.365_eng.pdf >. Acesso em: 25 jun. 2018.

49 TRAUER, J. M. et al. Risk of active tuberculosis in the five years following infection... 15%? **Chest Infections**, v. 149, n. 2, p. 516-25, 2016. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215002494> > . Acesso em: 10 ago. 2017.

50 BASTA, P. C. et al. Desigualdades sociais e tuberculose: análise segundo raça/cor, Mato Grosso do Sul. **Revista de Saúde Pública**, v.47, n.5, p. 854-64, 2013. Disponível em: < https://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102013000700854 > . Acesso em: 14 jan. 2019.

51 PEREIRA, A. G. et al. Fatores associados ao óbito e ao abandono do tratamento da tuberculose em um hospital geral do município do Rio de Janeiro, 2007 a 2014. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, n.8, v. 2, p.150-8, 2018. Disponível em: < <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/10675> > . Acesso em: 02 mar. 2019.

52 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose.** Boletim Epidemiológico. Brasília, DF, v. 46, n.9, 2015. Disponível em: < <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf> > Acesso em: 12 fev. 2019.

53 ONYANGO, D.O. et al. Epidemiology of Pediatric Tuberculosis in Kenya and Risk Factors for Mortality during Treatment: A National Retrospective Cohort Study. **The Journal of pediatrics**, v. 201, p. 115-21, 2018. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347618306735> > Acesso em: 01 fev. 2019.

54 SHARMA, A. et al. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa: a mathematical modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, v.17, n. 7, p. 707-15, 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499828> >. Acesso em: 18 nov. 2018.

55 CHIANG, S. S. et al. Pediatric Multidrug-resistant Tuberculosis in Kyiv City, Ukraine. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 9, n.1, p. 56-61, 2019. Disponível em: < <https://www.atlantis-press.com/journals/jegh/125905695> >. Acesso em 02 abr. 2019.

56 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Indicadores Prioritários para o Monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil**. Boletim Epidemiológico. Brasília, DF, v. 48, n.8, 2017. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-priorit-rios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-como-Problema-de-Sa--de-P--blica-no-Brasil.pdf> >. Acesso em: 15 fev. 2019.

57 DUROVNI, B. et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped- wedge cluster-randomized trial. **Public Library of Science Med**, v. 11, n. 12, e1001766, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25490549> >. Acesso em: 15 set. 2017.

58 TAO, N. N. et al. Drug-Resistant Tuberculosis among Children, China, 2006–2015. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n.11, p. 1800-05,2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652408> > . Acesso em: 05 jan. 2018.

59 SHAH, N. S. et al. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v.58, n. 3, p. 381-91, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065336> >. Acesso em: 25 ago. 2017.

60 GRANDJEAN, L. et al. Transmission of Multidrug-Resistant and Drug-Susceptible Tuberculosis within Households: A Prospective Cohort Study. **Public Library of Science Med**, v. 12, n. 6, p.e1001843, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103620> >. Acesso em: 5 out. 2017.

61 SOTGIU, G. et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. **Eur Respir J**, v. 33, n.4, p. 871-81, 2009. Disponível em: < <https://erj.ersjournals.com/content/33/4/871.short> >. Acesso em: 8 out. 2017.

62 GALLI, L. et al. Pediatric tuberculosis in Italian children: Epidemiological and clinical data from the Italian register of pediatric tuberculosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v.17, n. 960, p. 1-13, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322255> >. Acesso em: 19 set. 2017.

63 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Draft global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015**. Secretariat World Health Assembly. Geneva, 2014. Disponível em: < http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-en.pdf >. Acesso em: 15 jul. 2017.

64 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA. **Resolução 472: Aprovação do Registro do Uso da Bedaquilina para tratamento da Tuberculose Publicada no Diário Oficial da União (DOU)**. Brasil. 2019. Disponível em: < <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=25/02/2019&jornal=531&pagina=22> >. Acesso em: 10 mar. 2019. Nota da agencia nacional de vigilância do uso da bedaquilina no Brasil em 2019.

65 YEW, W. W.; LEUNG, C.C. Management of multidrug-resistant tuberculosis: update, 2007. **Respirology**, v. 13, n. 1, p. 21-46, 2008. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1843.2007.01180.x> >. Acesso em: 15 set. 2017.

66 LI, Y. et al. Serious adverse reactions from antituberculosis drugs among 599 children hospitalized for tuberculosis. **Pediatr Infect Dis J**, v. 36, n.8, p. 720-5, 2017. Disponível em: < <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/inf/2017/00000036/00000008/art00006> >. Acesso em: 4 nov. 2017.

67 DONALD, P. R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. **Pediatr Rep**, v. 3, n. 2, 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3133498> >. Acesso em: 9 dez. 2017.

68 STORLA, D. G.; YIMER, S.; BJUNE, G. A. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. **BMC Public Health**, v. 8, n. 1, p. 15, 2008. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-15> >. Acesso em: 10 fev. 2018.

69 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Roadmap towards ending TB in children and adolescents**, second edition. Geneva, 2018. Disponível em: < <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf> >. Acesso em: 10 fev. 2019.

70 VAN DEN HOLF, S. et al. Converging risk factors but no association between HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis in Kazakhstan. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.17, n.4, p. 526-31, 2013. Disponível em: < <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtlld/2013/00000017/00000004/art00018> >. Acesso em: 15 nov. 2017.

71 REYNOLDS, H. E. et al. Effect of intermittent rifampicin on the pharmacokinetics and safety of raltegravir. **J Antimicrob Chemother**, v. 70, n. 2, p. 550-4, 2015. Disponível em: < <https://academic.oup.com/jac/article/70/2/550/2911088> >. Acesso em: 9 nov. 2018.

72 ANTWI, S. et al. Pharmacokinetics of the first-line antituberculosis drugs in Ghanaian children with tuberculosis with or without HIV coinfection. **Antimicrob Agents Chemother**, v.61, n. 2, p. 1701-16, 2017. Disponível em: < <https://aac.asm.org/content/61/2/e01701-16.short> > . Acesso em: 10 dez. 2018.

73 KWARA, A. et al. Pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs using WHO revised dosage in children with tuberculosis with and without HIV coinfection. **J Pediatr Infect Dis Soc**, v. 5, n. 4, p. 356-65, 2015. Disponível em: < <https://academic.oup.com/jpids/article/5/4/356/2631334> >. Acesso em: 10 jun. 2018.

74 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília, DF, 2017. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos> > . Acesso em: 18 dez. 2018.

ANEXO 1 – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS



**UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ESQUEMA DE TRATAMENTO ESPECIAL PARA TUBERCULOSE

Pesquisador: ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA ROSSONI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54812417.7.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.952.302

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de dissertação de mestrado. Serão analisados os dados de todas as crianças cadastradas no SITE TB, com esquema de tratamento especial, de 2011 até 2016, totalizando 147 crianças e adolescentes.

Objetivo da Pesquisa:

Descobrir as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de crianças e adolescentes em uso de esquemas especiais para TB no Brasil.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa não acarretará riscos para os pacientes envolvidos, uma vez que analisará apenas dados secundários, sem identificação dos indivíduos.

Os riscos existentes são de perda dos dados ou confidencialidade da pesquisa, porém serão tomados todos os cuidados necessários para evitar esses riscos.

Benefícios:

Com esses dados, a pesquisa terá os benefícios de um melhor entendimento dos tratamentos especiais da TB e seus riscos para população pediátrica, favorecendo uma melhor organização e programação dos sistemas de saúde.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41) 3360-1041

CEP: 80.560-900

Fax: (41) 3360-1047

E-mail: cep@hc.ufpr.br

Assinatura: _____



CEP-HUCALUPR

UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer 1.952.802

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa epidemiológica importante para a tuberculose infantil, que visa caracterizar o grupo de pacientes pediátricos com uso de esquema especial para tuberculose. Após aprovação do CEP será encaminhado ao Ministério da Saúde para pedido dos dados tabulados no SITE TB

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicitam dispensa do TCLE por ser de caráter epidemiológico e uso dos dados de banco de dados do Ministério da Saúde. Demais cartas adequadas

Recomendações:

Projeto aprovado com dispensa do TCLE, cabe ao pesquisador assegurar a confidencialidade dos dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições delimitadas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 862183.pdf	12/02/2017 19:54:42		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	12/02/2017 19:54:16	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	DISPENSA_TCLE.pdf	05/02/2017 21:11:21	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito

Endereço: Rua Gal. Caetano, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hucupr.br



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



TERMINAÇÃO

Continuação do Parecer 1.952.302

Justificativa de Ausência	DISPENSA TCLE.pdf	05/02/2017 21:11:21	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.pdf	05/02/2017 21:11:09	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA ROSSONI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	QUALIFICACAO_PESQUISADORES.pdf	05/02/2017 21:10:51	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	T_RESPONSABILIDADE_PESQUISA.pdf	05/02/2017 21:10:01	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DEC_COMPROMISSO_PESQUISADO R.pdf	05/02/2017 21:09:13	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	T_COMPROMISSO_UTILIZACAO_DADOS.pdf	05/02/2017 21:08:56	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DEC_TORNAR_PUBLICO.pdf	05/02/2017 21:07:49	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DEC_USO_ESPECIFICO.pdf	05/02/2017 21:07:28	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE.pdf	05/02/2017 21:04:22	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Concordancia_unidades.pdf	05/02/2017 21:03:57	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Dec_orientador_aluno.pdf	05/02/2017 21:03:35	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Encaminhamento.pdf	05/02/2017 21:03:13	ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 16 de Março de 2017

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3350-1041

Fax: (41)3350-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br